

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2001-504843

(P2001-504843A)

(43)公表日 平成13年4月10日(2001.4.10)

(51)IntCL' C 07 D 257/02
A 61 K 49/00
51/00

識別記号

F 1
C 07 D 257/02
A 61 K 49/00
49/02

フード-1' (参考)
C

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 70 頁)

(21)出願番号 特願平10-525148
(86) (22)出願日 平成9年11月26日(1997.11.26)
(85) 韓文提出日 平成11年6月4日(1999.6.4)
(86) 国際出願番号 PCT/EP97/06593
(87) 国際公開番号 WO98/24774
(87) 国際公開日 平成10年6月11日(1998.6.11)
(31) 優先権主要番号 19652387.7
(32) 優先日 平成8年12月4日(1996.12.4)
(33) 優先権主要国 ドイツ (DE)

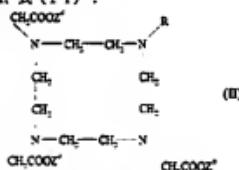
(71)出願人 シエーリング アクチエンゲゼルシャフト
ドイツ連邦共和国 ベルリン (番地なし)
(72)発明者 ヨハネス ブラッツェク
ドイツ連邦共和国 ベルリン グロットカ
ウアー シュトゥーレン 55
(72)発明者 ヘリベルト シュミット-ヴィリッヒ
ドイツ連邦共和国 ベルリン ゲレシュト
ラーゼ 20
(72)発明者 ベルント ラデュヒエル
ドイツ連邦共和国 ベルリン ゴランツシ
ュトラーセ 132
(74)代理人 弁理士 矢野 敏雄 (外3名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 大環状金属錯体カルボン酸、その使用並びにその製造法

(57)【要約】

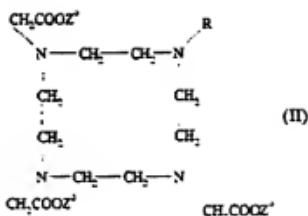
本発明は、式(I1) :



[式中、Z⁺は、原子番号58～71の金属イオン当量を表し、Rは、CHX¹-CO-NH-CHY¹- (CH₂)_f-COOH基を表し、X¹及びY¹は、互いに独立に水素原子、直鎖状又は分枝鎖状のC₁～C₇-アルキル基、フェニル基又はベンジル基を表し、fは、0～9の数を表す]で示される新規の大環状金属錯体カルボン酸に関するものである。これは、診断薬として適するカスクードポリマー錯体の合成のための中間生成物として使用することができる。

【特許請求の範囲】

1. 一般式 I I :



〔式中、

 Z^{\ddagger} は、原子番号 58~71 の金属イオン当量を表し、 R は、 $\text{CHX}^{\dagger} - \text{CO} - \text{NH} - \text{CHY}^{\dagger} - (\text{CH}_2)_r - \text{COOH}$ 基 (式中、 X^{\dagger} 及び Y^{\dagger} は、互いに独立に直鎖状又は分枝鎖状の $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、フェニル基又はベンジル基を表し、 Y^{\dagger} は、付加的に水素原子を表し、 f は、0~9 を数を表す)

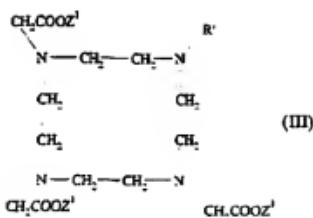
を表す]

で示される化合物。

2. Z^{\ddagger} が、原子番号 64、66 及び 70 の金属イオン当量を表す、請求項 1 に記載の化合物。3. X^{\dagger} が、メチル基を表す、請求項 1 に記載の化合物。4. Y^{\dagger} が、水素原子を表す、請求項 1 に記載の化合物。5. f が 0、1 又は 2 の数字を表す、請求項 1 に記載の化合物。

6. 10-[4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル]-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-三酢酸のガドリニウム錯体である請求項 1 に記載の化合物。

7. 請求項 1 に記載の一般式 I I の化合物の製造法において、一般式 I I I :



〔式中、

R' は、Rの意味を有するが、これに含まれるカルボキシル基は、場合により保護された形で存在しており、

Z' は、水素原子又はカルボキシル保護基を表す〕

で示される化合物を、場合により存在しているカルボキシル基の脱離後に、自体公知の方法で、原子番号58～71の元素の金属酸化物又は金属塩と反応させることを特徴とする、請求項1に記載の一般式

IIの化合物の製造法。

8. NMR診断又はレントゲン診断用の薬剤の製造に使用するための請求項1に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】**大環状金属錯体カルボン酸、その使用並びにその製造法**

本発明は、特許請求の範囲に記載した対象物、即ち、新規大環状金属錯体カルボン酸、その使用並びにその製造法に関するものである。

公知技術水準については、以下の1~23頁に公開されていない特許出願明細書PCT/EP96/02671号から引用する：

現在の画像処理法、核スピン断層撮影法(MRI)及びコンピューター断層撮影法(CT)用の臨床的に使用されている造影剤[Magnevist(登録商標)、ProHance(登録商標)、Ultravist(登録商標)及びOmniscan(登録商標)]は、肉体の細胞外空間全体に分散する。この分散空間は、肉体体積の約20%に及んでいる。

細胞外MRI造影剤は、この場合、局所的分散空間に関しては全く特殊な状況が生じるので、臨床的には、まず、大脳及び脊髄の疾病の過程の診断の際に効果的に使用されている。脳及び脊髄中には、健康な組織中の細胞外造影剤は、血液脳関門により、血管内空間を離れることができない。血液脳関門の障害を伴う病的プロセスの場合(例えば悪性腫瘍、炎症、脱離性疾

患等)、脳内に、前記の細胞外造影剤にとってより高い血管透過性(透過性)を有する領域が生じる(Schmiedl他、MRI of blood-brain barrier permeability in astrocytic gliomas: application of small and large molecular weight contrast media、Magn.Reson. Med. 22:288、1991)。血管透過性の前記の障害の利用によって、病気になった組織を、健康な組織と対比して識別することができる。

脳及び脊髄の外側には、確かに上記の造影剤にとっての前記の透過性閂門が存在していない(Canty他、First-pass entry of nonionic contrast agent into the myocardial extravascular space. Effects on radiographic estimate of transit time and blood volume. Circulation 84:2071、1991)。従って、造影剤の蓄積は血管透過性に左右されるのではなく、相応する組織の細胞外空間の大きさにのみ左右されるのである。前記造影剤の使用の際の周囲の間質腔に対す

る血管の境界設定は不可能である。

血管の描写にとては、専ら脈管空間（血管空間）中に分布している造影剤が特に望ましい。この種の血管プール剤は、核スピン断層撮影法を用いて、血行の良好な組織を血行の不良な組織から区別し、ひいては、虚血症を診断することができる。また、梗塞した組織は、脈管造影剤が使用される場合に、その貧血により周囲の健康な組織又は虚血性の組織から区別できる

。これは、例えは虚血症から心筋梗塞を区別することが問題である場合には特に重要である。

従来、心臓血管疾患（この疾患は、西側工業諸国で最も多い死亡原因である）の疑いがある患者の大部分は、侵襲性的診断検査を受けなければならない。脈管撮影の場合、現在では就中、ヨード含有造影剤を用いるX線診断が採用されている。これらの検査には、種々の欠点がある：これらは、就中、ヨード含有造影剤がNMR造影剤と比較して極めて高い濃度で使用されなければならないので、放射線負荷の危険並びに不快及び負担と結びついている。

従って、脈管空間を標識することができる（血液プール剤）NMR造影剤に需要がある。前記化合物は、良好な認容性及び高い有効性（MRIでの信号強度の増大）によって傑出しているべきである。

前記の問題の少なくとも一部を、高分子又は生体分子に結合している錯体の使用によって解決することは、これまで極めて制限されてのみ達成されていた。

従って例えば、欧州特許出願第0088695号及び同第0150844号中に記載されている錯体中の常磁性中心の数は、満足のいく画像形成にとって十分ではない。

必要な金属イオンの数を、高分子量の生体分子中への錯体形成単位の数倍の導入によって増大させる場合には、前記生体分子の親和性及び／又は特異性の認容

不可能な損傷と結びついている（J. Nucl. Med. 24, 1158 (1983)）。

高分子は、通常、血管撮影用の造影剤として適していることがある。しかし、

例えばアルブミン-Gd-DTPA (Radiology 1987;162:205) は、ラットの場合で静脈注射の24時間後に肝臓組織中に、投与量のほぼ30%になる蓄積を示している。更に、24時間で、投与量の20%が排出されるにすぎない。

高分子ポリリシン-Gd-DTPA (欧州特許出願公開第0233619号) は、同様に、血液プール剤として適していることが判明した。しかし、前記化合物は、製造条件により、種々の大きさの分子の混合物からなる。ラットの場合の排泄試験の際に、前記の高分子が変化せずに糸球体通過によって腎臓を介して排出される様を示すことができた。あるいはまた、合成条件により、ポリリシン-Gd-DTPAは、糸球体通過の際に腎臓の毛細管を通過することができず、ひいては肉体に残留する程度に大きな高分子を有していてもよい。

また、炭水化物、例えばデキストランをベースとする高分子量造影剤も記載されている (欧州特許出願公開第0326226号)。前記化合物の欠点は、通常、信号強化常磁性カチオン約5%を有するにすぎないことにある。

欧州特許出願第0430863号中に記載されたポリマーは、大きさ及び分子量についての前記のポリマーの特徴の異種性をもはや有していないので、血液プール剤に至る途中で既に一工程で製造されている。しかしながら、これらは、完全な分離、認容性及び/又は有効性の点で依然として希望を残している。

PCT/EP96/02671号中に記載されているように、錯体形成配位子を備えた空素含有カスケードポリマー、原子番号20~29、39、42、44又は57~83のイオン少なくとも16個並びに場合による無機及び/又は有機塩基、アミノ酸又はアミノ酸アミドのカチオンからなり、場合によりアシル化したアミノ基を有する錯体が、驚異的なことに前記の欠点のないNMR診断薬及びX線診断薬の製造に適することが見いだされた。

前記の特許明細書中で記載された錯体形成するカスケードポリマーは、一般式
I :

$$A - \{Y - (Z - (W - K),), , \} \cdot \quad (1)$$

(式中、

Aは、塩基多重度aの窒素含有カスケード核を表し、

X及びYは、互いに独立に、再生成物の多重度xもしくはyの直接結合又はカスケード再生単位を表し、

Z及びWは、互いに独立に、再生成の多重度zもしくはwのカスケード再生単位を表し、

Kは1、錯形成剤の基を表し、

aは、2～12の数字を表し、

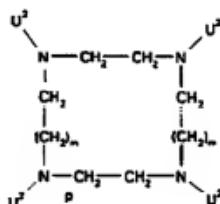
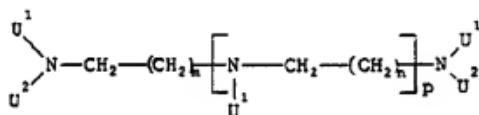
x、y、z及びwは、互いに独立に、1～4の数字を表す】

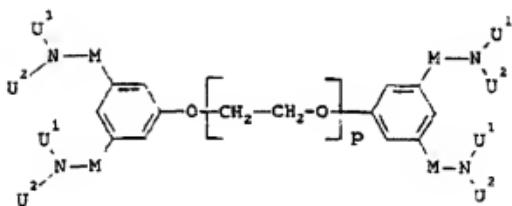
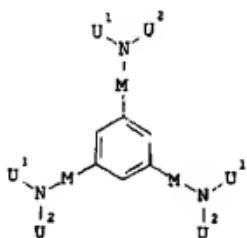
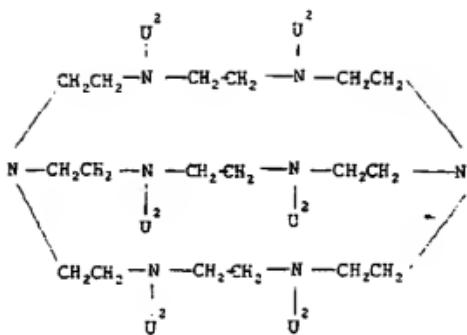
によって記載することができるが、

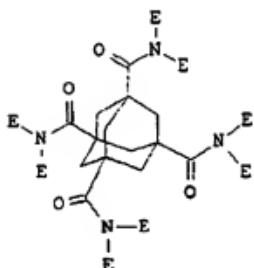
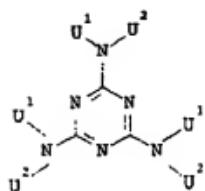
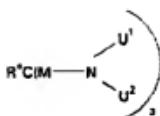
但し、少なくとも2個の再生単位が異なっており、かつ $1 \leq a \cdot x \cdot y \cdot z \cdot w \leq 64$ が多重度の生成物と見なされる。

カスケード核Aとしては、以下のものが適している：

窒素原子、







この場合、

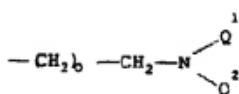
m及びnは、1～10の数字を表し、

pは、0～10の数字を表し、

U は、 Q 又は E を表し、

U^{\pm} は、 Q^{\pm} 又はEを表し、

Eは、基：



(式中、

o は、1～6の数字を表し、

Q^1 は、水素原子又は Q^2 を表し、

Q^2 は、直接結合を表す)

の意味を表し、

Mは、 $C_1 \sim C_n$ -アルキレン鎖を表すが、これは、場合により酸素原子1～3個によって中断されている及び／又は場合によりオキソ基1～2個で置換されており、

R^0 は、分枝鎖状又は直鎖状の $C_1 \sim C_n$ -アルキル基、ニトロ基、アミノ基、カルボン酸基を表すか又は



を表し、

この場合、 Q^1 の数は、塩基多重重度 a に相応する。

窒素原子は、カスケード核の極めて単純な場合を表すが、該カスケード核の第一の「内側層」(第1世代)中の3個の結合(塩基多重重度 $a = 3$)は、3種の再生単位XもしくはY(Xが、直接結合を表す場合)もしくはZ(X及びYが、それぞれ直接結合を表す場合

)が占めており；別の表現をするなら：基礎をなすカスケード開始物の3個の水素原子は、3種の再生単位XもしくはYもしくはZによって置換されているアンモニア($A(H)_x = NH_3$)である。この場合、カスケード核A中に含まれる Q^1 の数は、塩基多重重度 a を表す。

再生単位X、Y、Z及びWは、 $-NQ^1Q^2-$ 基を有しているが、この場合、 Q^1 は、水素原子又は Q^2 を表し、 Q^2 は、直接結合を表す。それぞれの再生単位(例えばX)中に含まれる Q^2 の数は、前記単位の再生多重重度(例えばXの場合には x)に相応する。全ての多重重度 $a \cdot x \cdot y \cdot z \cdot w$ の生成物は、カスケードポ

リマー中に結合した錯体形成基Kの数になる。本発明によるポリマーは、少なくとも16個、多くとも64個の基Kを分子中に有しており、これらが、上記の原子番号の元素の、それぞれ1個から最大3個（二価のイオンの場合）、有利に1個のイオンを結合していることがある。

最後の世代、即ち、錯体形成基Kに結合した再生基Wは、NH基(Q^1 が水素原子の意味を有し、 Q^2 が直接結合である $-NQ^1Q^2$)を介してKに結合しているのに対して、前記の再生単位は NHQ^2 一基（例えばアシル化反応によって）並びに NQ^2Q^2 一基（例えばアルキル化反応）を介して互いに結合していることがある。

カスケードポリマー錯体は、最大10世代（即ち、分子中に再生単位X、Y及びZのそれぞれ1個だけよりも多く存在していてもよい）、しかし、有利に2～4世代を有しているが、この場合、分子中の再生単位の少なくとも2個は異なっている。

有利なカスケード核Aとしては、

mが、1～3の数、特に有利に1の数を表し、

nは、1～3の数、特に有利に1の数を表し、

pは、0～3の数、特に有利に1の数を表し、

oは、1の数を表し、

Mは、 $-CH_2-$ 、 $-CO-$ 又は $-CH_2CO-$ 基を表し、

R^oは、 $-CH_2NU^1U^2-$ 、 CH_3 一基又は NO_2 一基を表す場合には、

上記の一般式には含まれないものが挙げられる。

他の有利なカスケード開始物A(H)として、例えば以下のものが挙げられる：

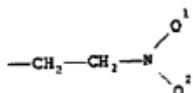
（括弧の中には、多密度aが次の世代の合成のために使用する以下の一置換基もしくは二置換基の場合のために記載されている）

トリス（アミノエチル）アミン（a=6もしくは3）；トリス（アミノプロピル）アミン（a=6もしくは3）；ジエチレントリアミン（a=5もしくは3）；トリエチレンテトラミン（a=6もしくは4）；テト

ラエチレンペンタミン ($a = 7$ もしくは 5) ; 1, 3, 5-トリス(アミノメチル)ベンゾール ($a = 6$ もしくは 3) ; トリメシン酸トリアミド ($a = 6$ もしくは 3) ; 1, 4, 7-トリアザシクロノナン ($a = 3$) ; 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン ($a = 4$) ; 1, 4, 7, 10, 13-ペンタアザシクロペンタデカン ($a = 5$) ; 1, 4, 8, 11-テトラアザシクロテトラデカン ($a = 4$) ; 1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロオクタデカン ($a = 6$) ; 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28-デカアザシクロトリアコンタン ($a = 10$) ; テトラキス(アミノメチル)メタン ($a = 8$ もしくは 4) ; 1, 1, 1-トリス(アミノメチル)エタン ($a = 6$ もしくは 3) ; トリス(アミノプロピル)-ニトロメタン ($a = 6$ もしくは 3) ; 2, 4, 6-トリアミノ-1, 3, 5-トリアジン ($a = 6$ もしくは 3) ; 1, 3, 5, 7-アダマンタンテトラカルボン酸アミド ($a = 8$ もしくは 4) ; 3, 3', 5, 5' -ジフェニルエーテル-テトラカルボン酸アミド ($a = 8$ もしくは 4) ; 1, 2-ビス[フェノキシエタン]-3', 3'', 5', 5''-テトラカルボン酸アミド ($a = 8$ もしくは 4) ; 1, 4, 7, 10, 13, 16, 21, 24-オクタアザビシクロ[8.8.8]ヘキサコサン ($a = 6$)。

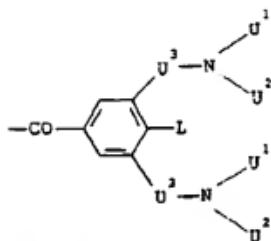
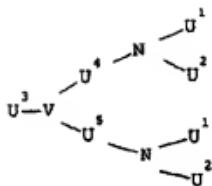
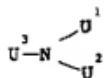
カスケード核Aとしての定義、ひいてはカスケード

核及び第一の再生単位の分離を純粹に形式的に、ひいては望ましいカスケードポリマー錯体の実際の合成構造とは独立に選択することができる事が指摘される。従って、例えば例4中で使用したトリス(アミノエチル)-アミンを、カスケードA ($m = n = p = 1$ 、 $U^1 = 1$ の意味での \circ 及び $U^1 = U^2 = Q^1$ を有するEを有する第一のAについて記載した一般式を比較せよ) あるいはまた第一世代として3種の再生単位：



(Eの定義を参照のこと) を有する窒素原子と見なすことができる。

カスケード再生単位X、Y、Z及びWは、互いに独立に、
E、

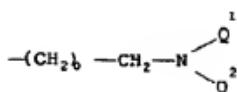


によって定義されるが、この場合、

U^1 は、Q¹ 又はEを表し、

U^2 は、Q² 又はEを表し、

Eは、基：



(式中、

o は、1～6の数を表し、

Q¹ は、水素原子又はQ² を表し、

Q^1 は、直接結合を表す)

の意味であり、

U^3 は、 $C_1 \sim C_{\infty}$ - アルキレン鎖を表すが、これは、

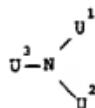
酸素原子 1 ~ 10 個及び／又は $-N(CO)_q - R^2$ - 基 1 ~ 2 個、フェニレン基 1 ~ 2 個及び／又はフェニレンオキシ基 1 ~ 2 個によって中断されていてもよい及び／又はオキソ基、チオキソ基、カルボキシ基、 $C_1 \sim C_s$ - アルキルカルボキシ基、 $C_1 \sim C_s$

- アルコキシ基、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_s$ - アルキル基 1 ~ 2 個によって置換されてもよく、この場合、

q は、0 又は 1 の数を表し、

R^2 は、水素原子を表すか、ヒドロキシ基 1 ~ 2 個又はカルボキシ基 1 個で置換されてもよいメチル基又はエチル基を表し、

L は、水素原子又は基：



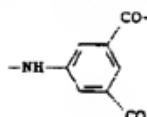
を表し、

V は、 U^4 が直接結合を表すかまたは基 M を表すと同時に U^5 が U^3 の意味を有している場合にメチン基：



を表すか又は

V は、 U^4 及び U^5 が同一であると同時に直接結合又は基 M を表す場合に基：



を表す。

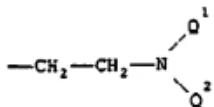
有利なカスケード再生単位X、Y、Z及びWは、上記一般式中で、
基U³が、-CO-、-COCH₂OCH₂CO-、-COCH₂-、-CH₂CH₂

-、-CONH₂H₄-、-COCH₂CH₂CO-、-COCH₂-CH₂CH₂
CO-、-COCH₂CH₂CH₂CO-を表し、

基U⁴は、直接結合を表すか、-CH₂CO-を表し、

基U⁵は、直接結合を表すか、-(CH₂)₄-、-CH₂CO-、-CH(COO
H)-、CH₂OCH₂CH₂-、-CH₂C₆H₄-、CH₂-C₆H₄OCH₂CH₂
-を表し、

基Eは、基：



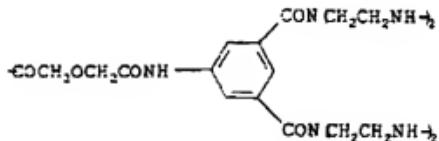
を表すものである。

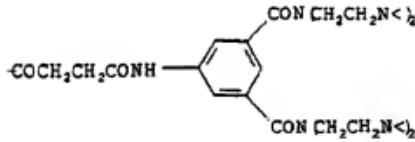
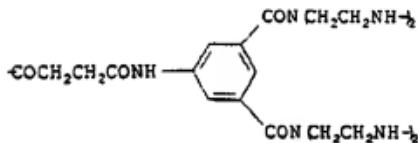
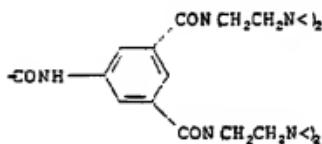
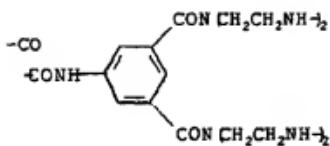
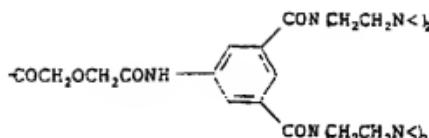
前記のカスケード再生単位X、Y、Z及びWの例としては、次のものが挙げられる：

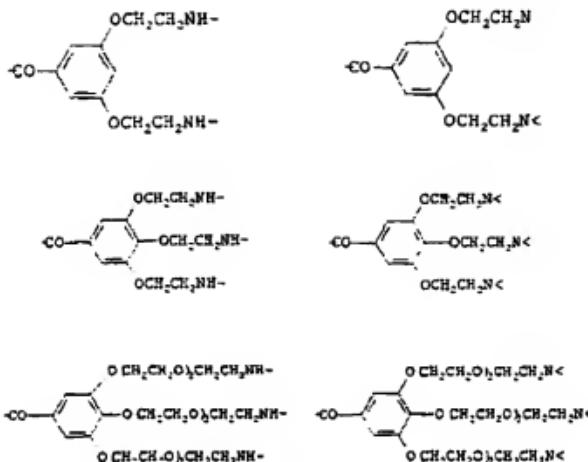
-CH₂CH₂NH- ; -CH₂CH₂N< ; -COCH(NH-)(CH₂)₄NH- ;
-COCH(N<)(CH₂)₄N< ; -COCH₂OCH₂CON(CH₂C
H₂NH-)₂ ; -COCH₂OCH₂CON(CH₂C

H₂N<)₂ ; -COCH₂N(CH₂CH₂NH-)₂ ; -COCH₂N(CH₂CH
₂N<)₂ ; -COCH₂NH- ; -COCH₂N< ; -COCH₂CH₂CON(C
H₂CH₂NH-)₂ ; -COCH₂CH₂CON(CH₂CH₂N<)₂ ; -COCH
₂OCH₂CONH-C₆H₄-CH[CH₂CON(CH₂CH₂NH-)₂]₂ ; -
COCH₂OCH₂CONH-C₆H₄-CH[CH₂CON(CH₂CH₂N<)₂]₂ ; -
COCH₂CH₂CO-NH-C₆H₄-CH[CH₂CON(CH₂CH₂NH-)₂]₂ ; -
COCH₂CH₂CO-NH-C₆H₄-CH[CH₂CON(CH₂CH₂N<)₂]₂ ; -
CONH-C₆H₄-CH[CH₂CON(CH₂CH₂NH-)

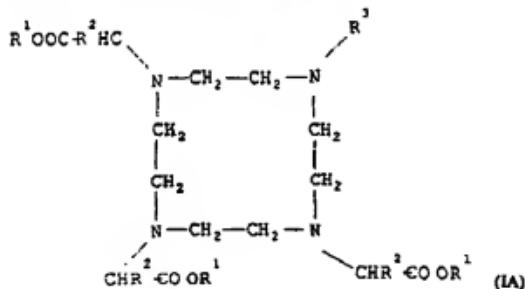
$\cdots -CONH-C_6H_4-CH[CH_2CON(CH_2CH_2N<)]_2\cdots -COCH(NH-)CH(COOH)NH-$; $-COCH(N<)CH(COOH)N<$;







錯体形成基 K は、大環状物の場合に、一般式 IA :



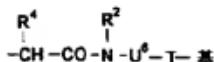
[式中、

R は、互いに独立に水素原子を表すか、原子番号 2

0~29、39、42~44 又は 57~83 の金属イオン当量を表し、

R² は、水素原子を表すか、ヒドロキシ基 1~2 個又はカルボキシ基 1 個で置換されていてもよいメチル基又はエチル基を表し、

R³ は、



を表し、

R^4 は、直鎖状、分枝鎖状、飽和又は不飽和の $\text{C}_1 \sim \text{C}_{\infty}$ -アルキル鎖を表すが、これは、酸素原子1～10個、フェニレン基1個、フェニレンオキシ基1個によって中断されていてもよい及び／又はヒドロキシ基1～5個、カルボキシ基1～3個、フェニル基1個によって置換されていてもよく、

U^6 は、イミノ基1～4個、フェニレン基1～3個、フェニレンオキシ基1～3個、フェニレンイミノ基1～3個、アミド基1～5個、ヒドログリド基1～2個、カルボニル基1～5個、エチレンオキシ基1～5個、尿素基1個、チオ尿素1個、カルボキシアルキルイミノ基1～2個、エステル基1～2個、酸素原子1～10個、硫黄原子1～5個及び／又は窒素原子1～5個を有していてもよい及び／又はヒドロキシ基1～5個、メルカプト基1～2個、オキソ基1～5個、チオキソ基1～5個、カルボキシ基1～

3個、カルボキシアルキル基1～5個、エステル基1～5個及び／又はアミノ基1～3個によって置換されていてもよい直鎖状、分枝鎖状、飽和又は不飽和の $\text{C}_1 \sim \text{C}_{\infty}$ -アルキレン基を表すが、この場合、含有されていてもよいフェニレン基は、カルボキシ基1～2個、スルホン基1～2個又はヒドロキシ基1～2個によって置換されていてもよく、

Tは、 $-\text{CO}-\alpha-$ 基、 $-\text{NHCO}-\alpha-$ 基又は $-\text{NHC}\text{S}-\alpha-$ 基を表し、

α は、最終世代、再生単位Wの末端窒素原子への結合部位を表す】

によって表される。

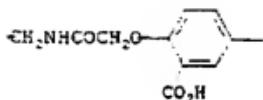
有利な錯体形成基Kとしては、上記の式IA中で U^6 を表す $\text{C}_1 \sim \text{C}_{\infty}$ -アルキレン鎖、有利に $\text{C}_1 \sim \text{C}_{\infty}$ -アルキレン鎖が、基： $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{OC}_6\text{H}_4-$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H})-$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4-$ 、 $-\text{NHC}\text{S}\text{NH}\text{C}_6\text{H}_4-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_4-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ を有している及び／又は基： $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CHCOOH}$ によ

って置換されている基であるものが挙げられる。

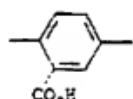
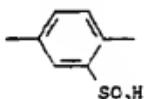
U' の例としては、以下の基が挙げられる：

$-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-C_6H_5-$ 、 $-C_6H_5-$ 、 $-CH_2C_6H_5-$ 、 $-CH_2NHCOCH_2CH(C_6H_5CO_2H)-C_6H_5-$ 、

$CH_2NHCOCH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2NHCOCH_2C_6H_5-$ 、



$-CH_2NHCSNH-C_6H_5-CH(C_6H_5COOH)CH_2-$ 、 $-CH_2OC_6H_5-N(CH_2COOH)CH_2-$ 、 $-CH_2NHCOCH_2O(CH_2CH_2O)-$ 、 $-CH_2O-C_6H_5-$ 、 $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$ 、



R' の例としては、以下の基が挙げられる：

$-CH_3$ 、 $-C_6H_5$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2-C_6H_5$ 、 $-CH_2-O-(C_6H_5CH_2-O-)$ 、 CH_3-CH_2-OH 。

この薬剤がNMR診断での使用のためのものと定められている場合には、錯体塩の中心イオンは、常磁性でなければならない。これらは、特に原子番号21～29、42、44及び58～70の元素の二価及び三価のイオンである。適当なイオンは、例えばクロム(III)イオン、鉄(II)イオン、コバルト(II)イオン、ニッケル(II)イオン、銅(II)イオン、プラセオジン(III)イオン、ネオジン(II)

(III)イオン、鉄(II)イオン、コバルト(II)イオン、ニッケル(II)イオン、銅(II)イオン、プラセオジン(III)イオン、ネオジン(II)

I) イオン、サマリウム(III) イオン及びイットリビウム(III) イオンである。これらの極めて強力な磁性モーメントのために、ガドリニウム(III) イオン、テルビウム(III) イオン、ジスプロシウム(III) イオン、ホルミウム(III) イオン、エルビウム(III) イオン、マンガン(II) イオン及び鉄(II) イオンが特に有利である。

前記の薬剤が、X線診断での使用のためのものと定められている場合には、中心イオンは、X線の十分な吸収を達成するために、より大きな原子番号の元素から誘導されなければならない。前記の目的のためには、21～29、39、42、44、57～83の間の原子番号の元素の中心イオンを有する生理学的に認容性の錯体塩を含有する診断薬が適していることが見いだされたが、これらは、例えばランタン(III) イオン及びランタニド系の上記のイオンである。

カスケードポリマー錯体は、上記の原子番号の元素のイオン少なくとも16個を有している。

残りの酸性水素原子、即ち、中心イオンによって置換されていないものは、場合によっては完全にかまたは部分的に、無機及び／又は有機の塩基、アミノ酸又はアミノ酸アミドのカチオンによって置換されていて

もよい。

適当な無機カチオンは、例えばリチウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオン、マグネシウムイオン及び殊にナトリウムイオンである。有機塩基の適当なカチオンは、就中、第一級アミン、第二級アミン又は第三級アミン、例えばエタノールアミン、ジエタノールアミン、モルホリン、グルカミン、N,N-ジメチルグルカミン及び殊にN-メチルグルカミンのものである。アミノ酸の適当なカチオンは、例えばリシン、アルギニン及びオルニチンのもの並びにその他の酸性又は中性のアミノ酸のアミドである。

分子量10000～80000D、有利に15000～40000Dを有する化合物は、冒頭に記載した望ましい性質を有している。これらは、その使用のために必要な大量の金属イオンを錯体中に安定結合して含有している。

これらは、高められた脈管透過性を有する領域、例えば腫瘍中に蓄積し、組織

の潮流を介して表現できるようにし、組織中の血液容量を測定し、弛緩時間もしくは血液の濃度を選択的に短縮し、かつ血管の透過性の画像処理法を提供する。かかる生理学的情報は、細胞外造影剤、例えばGd-DTPA [Magnevist (登録商標)] の使用によっては得られない。前記の視点から、現在の画像処理法、核スピン断層撮影法及びコンピューター断層撮影法の場合の使用分野：悪性腫瘍

の診断、細胞増殖抑制治療、抗炎症治療又は血管拡張治療の際の早期治療管理、低経基底部領域 (niederperfundierte Gebieten) (例えば心筋中) の早期識別、脈管疾患の際の血管撮影及び (殺菌又は感染による) 炎症の識別及び診断も判明した。

前記のカスケードポリマー錯体は、(間質及び静脈内の) リンパ管撮影のも優出していることが判明した。

細胞外造影剤、例えばGd-DPTA [Magnevist (登録商標)] と比べた他の利点としては、診断に必要な用量の明白な減少につながる、核スピン断層撮影用の造影剤としてのより高い有効性 (より高い弛緩性 (relaxivität)) が際立っていなければならぬ。前記の造影剤は、血液に対して等浸透圧の溶液として処方することができる同時に、これによって肉体の浸透負荷が削減されるが、これは、物質の低減された毒性 (より高い毒性限界) として現れている。より少ない用量及びより高い毒性限界は、現在の画像処理法造影剤適用の安全性の顕著な向上につながる。

通常、約5%の信号増幅性の常磁性カチオンを有しているにすぎないと記載されている炭素水和物、例えばデキストランをベースとする高分子量造影剤 (欧州特許出願公開第0326226号) と比較して、ポリマー錯体は、通常、約20%の常磁性カチオンの割合を示している。従って、前記の高分子は、1分子あたり極めて大きな信号増幅を生じており、これにより同時に、核スピン断層撮影に必要な用量が炭素水和物ベースの高分子量造影剤に比して著しく少ないとつながっている。

前記のポリマー錯体は、血管空間を緩徐にのみ離れることができるので十分

に大きいが、しかし、300～800 Åの大きさの腎臓の毛細管を更に通過することができるには十分に小さい。

公知技術水準の別の前記のポリマー化合物と比較して、前記のカスケードポリマー錯体は改善された排泄挙動、高い有効性、大きな安定性及び／又は良好な認容性により顕著である。

大環状カスケードポリマー錯体は、一般式 I' :



[式中、

Aは、塩基多重度aの窒素を有するカスケード核を表し、

X及びYは、互いに独立に直接結合又は再生多重度xもしくはyのカスケード再生単位を表し、

Z及びWは、互いに独立に再生多重度zもしくはwのカスケード再生単位を表し、

、

aは、2～12の数を表し、

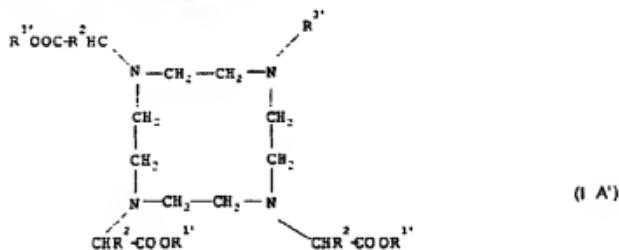
x、y、z及びwは、互いに独立に1～4の数を表し、

β は、最終世代の末端NH基、再生単位Wの結合部位

を表すが、

但し、少なくとも2個の再生単位は、異なっており、かつ $1 \leq a + x + y + z + w \leq 64$ が多重度の生成物と見なされる]

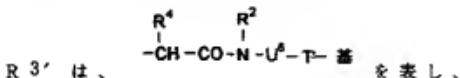
で示される化合物と、一般式 I' A :



[式中、

R^1 は、互いに独立に水素原子、原子番号20~29、39、42~44又は57~87の金属イオン当量又は酸保護基を表し、

R^2 は、水素原子を表すか、ヒドロキシ基1~2個又はカルボキシ基1個によって置換されていてもよいメチル基又はエチル基を表し、



R^4 は、酸素原子1~10個、フェニレン基1個、フェニレンオキシ基1個によって中断されていてもよい及び／又はヒドロキシ基1~5個、カルボキシ基1~3個、フェニル基1個によって置換されていてもよい直鎖状、分枝鎖状、飽和又は不飽和のC₁~C₂₀アルキル鎖を表し、

U^6 は、イミノ基1~5個、フェニレン基1~3個、フェニレンオキシ基1~3個、フェニレンイミノ基1~3個、アミド基1~5個、ヒドロジド基1~2個、カルボニル基1~5個、エチレンオキシ基1~5個、尿素基1個、チオ尿素基1個、カルボキシアルキルイミノ基1~5個、メルカブト基1~2個、酸素原子1~10個、硫黄原子1~5個及び／又は窒素原子1~5個を有していてもよい及び／又はヒドロキシ基1~5個、メルカブト基1~2個、オキソ基1~5個、チオキソ基1~5個、カルボキシ基1~3個、カルボキシアルキル基1~5個、エステル基1~5個及び／又はアミノ基1~3個によって置換されていてもよい直鎖状、分枝鎖状、飽和又は不飽和のC₁~C₂₀アルキレン基を表すが、この場合、場合により含まれているフェニレン基は、カルボキシ基1~2個、スルホン基1~2個又はヒドロキシ基1~2個によって置換されていてもよく、

T' は、 $-C^{\bullet}O-$ 基、 $-COOH-$ 基、 $-N=C=O-$ 基又は $-N=C=S-$ 基を表し、

$C^{\bullet}O$ は、活性化されたカルボキシル基を表すが、但し、 K' が錯体を表す限り、置換基 R^1 の少なくとも2個（二価の金属の場合）もしくは3個（三価の

金属の場合）は、上記の元素の金属イオン当量を表し、望ましい場合には更に無

機塩基及び／又は有機塩基との塩の形でのカルボキシル基、アミノ酸又はアミノ酸アミドが存在しているものとする】

で示される錯体又は錯形成剤K' と反応させ、場合により存在する保護基を脱離させ、こうして得られたカスケードポリマーを、K' が錯形成剤を表す限り、公知の方法で、原子番号20～29、39、42、44又は57～83の元素の少なくとも1種の金属酸化物又は金属塩と反応させ、引き続き場合により、こうして得られたカスケードポリマー錯体中になお存在する酸性水素原子を、無機塩基及び／又は有機塩基、アミノ酸又はアミノ酸アミドのカチオンによって完全にかまたは部分的に置換させ、場合により更に存在する有利末端アミノ基を望ましい場合には金属錯化の前又は後にアシル化されることによって製造される。

R' がt-ブチルの意味である一般式I'Aの錯体形成剤との反応は開示されている。

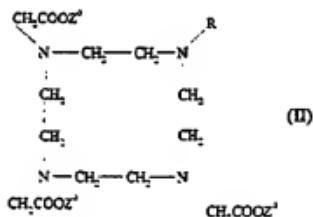
一般式I'Aの錯体及び錯形成剤は、実験部分に記載された指示によるかもしくは同様にてもしくは文献により公知の方法（例えば欧州特許出願第0512661号、同第0430863号、同第0255471号及び同第0565930号を見よ）により製造される。

従って、一般式I'Aの化合物の製造は、酸保護基

R' とは独立に上記の方法により遊離酸官能基に変換することができる保護された酸官能基の意味でか又は文献により公知の方法により脱プロック化させ [Th. W. Green, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第2版、John Wiley & sons (1991年)、第309～385頁]、引き続きイソシアネートもしくはイソチオシアネートに変換することができる [Methoden der Org. Chemie (Houben-Weyl)、E4、第742～749頁、第837～843頁、Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York (1983年)] 保護されたアミン官能基の意味で、官能基T' の前駆物質として基T" を使用することによって行うことができる。かかる化合物は、実験部分に記載された指示によるかもしくは同様にして、適当なα-ハロゲンカルボン酸アミドを用いる環状物のモノアルキル化 [非プロトン性溶剤中、例えばクロロホルム中] によって製造可能である

更に、カップリング反応、出発物質、望ましい金属イオンの導入、医薬品の製造及び投与等についての詳細に関しては、国際公開番号WO 96/01655号、殊に第22~33頁を指摘しておく。

本発明は、PCT/EP 96/02671号及びPCT/EP 95/02577号の一般式Iのカスケードポリマー錯体の合成のための中間生成物として使用することができる式II：



[式中、

Z[†]は、原子番号58~71の金属イオン当量を表し、

Rは、CHX¹-CO-NH-CHY¹-(CH₂)_f-COOH基(式中、X¹及びY¹は、互いに独立に直鎖状又は分枝鎖状のC₁~C₁₀アルキル基、フェニル基又はベンジル基を表し、Y¹は、付加的に水素原子を表し、

fは、0~9を数を表す)

を表す]

で示される新規の大環状金属錯体カルボン酸に関するものである。

欧洲特許出願公開第430863号明細書、ドイツ連邦共和国特許出願公開第19549286号明細書、同第19525924号明細書及び同第4344460号明細書中に記載されたカスケードポリマー錯体の合成法のいずれも、本発明による式IIの金属錯体カルボン酸を使用していない。

基X¹もしくはY¹については、例としてメチル、エチル、プロピル、ブチルも

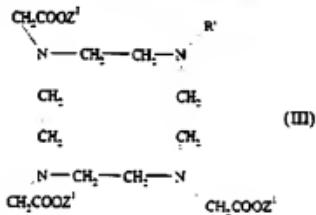
しくは水素、メチル、イソプロピル、フェニル及びベンジルが挙げられる。メチルもしくは水素が有利である。

係数fは、有利に0、1又は2の数を表す。

上記のランタニドの中では、ガドリニウム、ジスプロシウム及びイットリビウムが有利である。

望ましいカスケードポリマー錯体にするための式Iの新規の大環状金属錯体カルボン酸の反応は、文献により公知の方法、例えばB. Belleau, G. Malek, J. Amer. Chem. Soc. 90, 1651 (1968年)と同様にして行われる。こうして得られた生成物は、本発明による式IIの金属錯体カルボン酸を使用せずに合成したカスケードポリマー錯体よりも少ない副生成物分布を有している。

本発明による一般式IIの化合物の合成は、一般式III:



[式中、

R'は、Rの意味を有するが、この場合、その中に含

まれているカルボキシル基は保護された形で存在してもよく、
Z'は、水素原子またはカルボキシル保護基を表す]

で示される化合物を、場合により存在するカルボキシル保護基の脱離後に、自体公知の方法で、原子番号58~71の元素の金属酸化物又は金属塩と反応させることによって行われる。

望ましい金属イオンの導入は、例えば欧州特許第71564号、同第130934号及びドイツ連邦共和国特許第3401052号の特許明細書中に開示されているのと同様の方法で、原子番号58~71の元素の金属酸化物又は金属塩（

例えば硝酸塩、酢酸塩、炭酸塩、塩化物又は硫酸鉛)を、水及び/又は低級アルコール(例えばメタノール、エタノール又はイソプロパノール)中に溶解又は懸濁させ、一般式 I I I の錯体形成剤の当モル量の溶液又は懸濁液と反応させることによって行われる。

Z^1 が、酸保護基を表す場合には、例えば直鎖状又は分枝鎖状の $C_1 \sim C_{10}$ -アルキル基、アリール基及びアルアルキル基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、フェニル基、ベンジル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基、ビス(p-ニトロフェニル)-メチル基並びにトリアルキルシリル基が該当する。 t -ブチル基が有利である。

保護基の脱離は、当業者に公知の方法により、例え

ば加水分解、水素化分解、0°C ~ 50°Cの温度での水性アルコール性溶液中でのアルカリを用いるエステルのアルカリ性触化、鉄酸を用いる酸性触化又は第三ブチルエステルの場合にはトリフルオロ酢酸を用いることによって行われる [protective Groups in Organic Synthesis, 第2版, T. W. Greene及びP. G. M. Wu, John Wiley and Sons, Inc. New York, 1991]。

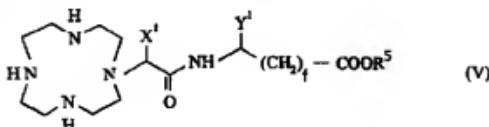
一般式 I I I の化合物は、一般式 I V :



[式中、

Z^1 は、上記の意味を有し、 Hal は、塩素、臭素又はヨウ素を表す]

で示される化合物の α -ハロゲンカルボン酸エsterもしくは α -ハロゲンカルボン酸と、一般式 V :



[式中、

R^5 は、水素原子又は酸保護基を表し、

X^1 、 Y^1 及び f は、上記の意味を有する] で示される化合物との反応によって得

ことができる。

Z' 及び R' が、それぞれ酸保護基を表す場合には、これらは、異なる意味を有していてもよいので、 Z'

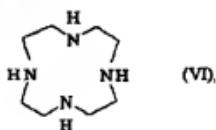
(例えばベンジル) は、場合により選択的に (例えば水素化分解によって) R' 保護基 (例えば *t*-ブチル) の存在下に脱離させることができる。

Z' が酸保護基を表す場合には、反応は、有利に溶剤中、例えば塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、低級アルコール、例えばメタノール、エタノール及びイソプロパノール並びに上記溶剤と水との混合物中で行われる。

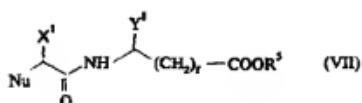
エダクトとしてのハロゲン化カルボン酸の使用の際には、有利に水中で作業される。

酸捕獲剤としては、有機塩基、例えばピリジン、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミン又は無機塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム又は炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム又は炭酸リチウムが用いられる。アルキル化は、0~100°Cの温度、しかし、有利に20~80°Cで実施される。

一般式Vの化合物は、環状物 (式VI) :



と一般式VII:



[式中、

X' 、 Y' 、 R' 及び f は、上記の意味を有し、 Nu は、脱離基を表す]で示される化合物との反応によって得られる。脱離基としては、塩化物、臭化物、ヨウ化物、メシレート、トシレート又はトリフルートが挙げられる。

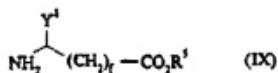
この反応は、溶剤中、例えばクロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドあるいはまた水中で、0°C~100°Cの温度、しかし有利に20°C~60°Cで行われる。望ましい場合には、有機塩基又は無機塩基を添加することができる。例としては、トリエチルアミン、ピリジン、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムが挙げられる。

一般式VIIIの化合物は、一般式IX：



[式中、

Nu 及び X' は、上記の意味を有する]で示される化合物と一般式IX：



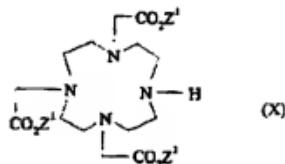
[式中、

Y' 、 f 及び R' は、上記の意味を有する]で示される化合物との反応によって得られる。

この反応は、ペプチド化学の当業者に公知の方法により行われる。従って、例えば一般式VIIIの酸から誘導体、例えば酸塩化物、酸臭化物又は活性エステル（例えばNHS-エステル）を製造することができるが、これは、アミノ酸で（場合により末端保護されて）縮合される。

一般式VIIIの化合物並びにその酸塩化物及び酸臭化物は、市販により入手可能である。一般式IXの化合物は、同様に遊離アミノ酸としてか又は保護された形で市販により入手可能である。

また、一般式 I I I の化合物は、場合により存在する酸保護基の脱離後に、一般式 X :



[式中、Z' は、上記の意味を有する] で示される化合物と一般式 V I I の化合物との反応によって得るこ

とができる。

この反応は、溶剤中、例えばアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン又は低級アルコール、例えばメタノール、エタノール又はイソプロパノール並びにこれらと水との混合物中で行われるが：あるいはまた、純水中で作業することもできる。一般に、20°C~100°Cの温度で作業する。

酸捕獲剤としては、有機塩基又は無機塩基が使用される。例としては、トリエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムが挙げられる。また、水素化金属、例えば水素化ナトリウム、水素化カルシウムを使用することもできるが、非プロトン性溶剤の場合だけである。

ヨウ化物の触媒量の添加は、有利であることが判明した。例としては、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化リチウム又はテトラブチルアンモニウムヨージドが挙げられる。

一般式 I I の本発明による金属錯体の精製は、例えばシリカゲル又はRP-18によるクロマトグラフィーによって行われる。

一般式 I I の本発明による金属錯体の大部分は、アルコール、例えばメタノール、エタノール又はイソプロパノールあるいはまたこれらと水との混合物から晶

出させることができる。

本発明による金属錯体をアルコール又はアルコールと水との混合物中に溶解させること及びアセトンの滴加によって沈殿させることが有用であることも判明した。

本発明による金属錯体カルボン酸の乾燥は、有利に、真空中で、20℃～200℃の温度、有利に50℃～130℃の温度で、約6時間から3日間で行われる。

こうして得られた一般式Ⅰの金属錯体カルボン酸は、湿分の遮断下に貯蔵され、かつカップリング反応に直接使用することができる。

全体として、一般式Ⅰの本発明による金属錯体カルボン酸を用いて、より少ない副生成物含量を有するカスケードポリマー錯体を合成できる重要な中間生成物を提供することができる。

以下の例1～3は、PCT/EP96/02671号中に記載されているように大環状配位子のカップリングを用いるポリマー錯体の合成の説明に用いられる。

例 1

a) ビス[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-エチル]アミン

ジエチレントリアミン51.5g(500ミリモル)及びトリエチルアミン139mL(1モル)をジクロロメタン中に溶解させ、かつ-20℃でジクロロメタン中のベンジルシアノギ酸塩(Fluka)161gを添加し、引き続き室温で一晩攪拌する。反応の終了後に、排出下に蒸発させ、残分をジエチルエーテルの中に入れ、有機相を炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、かつ硫酸ナトリウムにより乾燥させる。濁液にヘキサンを添加し、沈殿物を離別し、かつ乾燥させる。

収量：163.4g(理論値の88%)

元素分析：

計算値：C64.67 H6.78 N11.31

実測値：C64.58 H6.83 N11.28

b) N, N, N', N', N", N" -ヘキサキス[2-(ベンジルオキシカ

ルボニルアミノ) -エチル] -トリメシン酸トリアミド

トリメシン酸一酸塩化物 (Aldrich) 13. 27 g (50ミリモル) 及びトリエチルアミン 34. 7 ml (250ミリモル) をジメチルホルムアミド (DMF) 中に溶解させ、0℃で例1a) 中で記載したアミン 65. 0 g (175ミリモル) を添加し、引き続き室温で一晩攪拌する。この溶液を真空中で蒸発させ、残分を酢酸エチルを用いてシリカゲルによりクロマトグ

ラフィー処理する。

収量：39. 4 g (理論値の 62 %)

元素分析：

計算値：C 65.24 H 5.95 N 9.92

実測値：C 65.54 H 5.95 N 9.87

d) N⁺, N' -ビス (N, N' -ジベンジルオキシカルボニルーリシリル) -リシン、保護された“トリーリシン”

リシンヒドロクロリド 3. 6 g (20ミリモル) 及びトリエチルアミン 6. 95 ml (50ミリモル) をDMF中に溶解させ、N⁺, N' -ジベンジルオキシカルボニルーリシン-p-ニトロフェニルエステル (Bachem) 26. 8 g (50ミリモル) を添加し、かつ室温で2日間攪拌する。反応の終了後に、真空中で蒸発させ、残分を酢酸エチルの中に入れ、かつ希塩酸と一緒に振り出す。有機相を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、溶剤を蒸発させ、かつ残分を酢酸エチル/エタノールを用いて段階勾配でクロマトグラフィー処理する。

収量：10. 7 g (理論値の 57 %)

元素分析：

計算値：C 63.95 H 6.65 N 8.95

実測値：C 63.63 H 6.69 N 8.93

d) N, N, N', N', N'', N'' -ヘキサキス [2-(トリリシリルアミノ) -エチル] -トリメシン酸トリアミドをベースとする完全に保護されたベンジルオキシカルボニル-24量体ポリアミン

例1 b) 中で記載したヘキサベンジルオキシカルボニルアミン1. 27 g (1ミリモル) を冰酢酸中に溶解させ、かつ攪拌下に冰酢酸中の33%の臭化水素を添加する。60分後に、ジエチルエーテルを用いて、開始した沈殿を完結させ、生じたヘキサアミンヒドロプロミドをエーテルで洗浄し、真空中で乾燥させ、かつ更に精製せずに、更に下記の反応に使用する。

収量：0. 95 g (定量的)

例1 c) 中で記載した保護された“トリーリシン”7. 0 g (7. 5ミリモル) 、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1. 2 g (7. 5ミリモル) 及び2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム テトラフルオロホウ酸塩 (TBTU; peboc Limited, UK) 2. 4 g (7. 5ミリモル) をDMF中に溶解させ、かつ15分間攪拌する。前記の溶液に、引き続きN-エチルジイソプロピルアミン5. 16ml (30ミリモル) 及び

上記のヘキサアミンヒドロプロミド0. 95 g (1ミリモル) を添加し、かつ室温で一晩攪拌する。反応の終了後に真空中で蒸発させ、かつ残分を酢酸エチル／エタノール(2:1)を用いてシリカゲルによりクロマトグラフィー処理する。

収量：4. 55 g (理論値の76%)

元素分析：

計算値：C64.35 H6.71 N10.52

実測値：C64.08 H6.57 N10.29

e) N-(2-プロムプロピオニル) グリシン-ベンジルエステル

塩化メチレン400ml中のp-トルオールスルホン酸グリシンベンジルエステル100g (296. 4ミリモル) 及びトリエチルアミン33. 0g (326. 1ミリモル) に、0℃で2-プロムプロピオン酸クロリド55. 9g (326. 1ミリモル) を滴加する。温度が、5℃を上回らないようにする。添加の終了後に、0℃で1時間攪拌し、引き続き室温で2時間攪拌する。これに、氷水500mlを添加し、水相を10%の塩酸水溶液塩酸でpH2に調節する。有機相を分離し、かつ5%の苛性ソーダ水溶液300ml及び水400mlでそれぞれ1回洗浄する。有機相を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ真空中で蒸発させ

て乾燥物にする。残分をジイソプロピルエーテルから再結晶させる。

収量：無色の結晶性粉末 6.8. 5.1 g (理論値の 7.5 %)

融点：6.9 ~ 7.0 °C

元素分析：

計算値：C 48.02 H 4.70 N 4.67 Br 26.62

実測値：C 47.91 H 4.82 N 4.51 Br 26.47

f) 1-[4-(ベンジルオキシカルボニル)-1-メチル-2-オキゾ-3-アザブチル]-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン

クロロホルム 6.00 m l 中に溶解した 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン 5.5. 8 g (3.24. 4 ミリモル) に、例 1 e) からの目的化合物 5.0 g (1.62. 2 ミリモル) を添加し、かつ室温で一晩攪拌する。これに水 5.00 m l を添加し、有機相を分離し、かつ該有機相を水 4.00 m l で更にそれぞれ 2 回洗浄する。有機相を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、真空中で蒸発させて乾燥物にする。残分をシリカゲルによりクロマトグラフィー処理する (展開剤：クロロホルム/メタノール / 2.5 % のアンモニア水溶液 = 1.0 / 5 / 1)。

収量：若干黄色い粘性の油状物 4.0. 0 g [使用した

1 e) に対する理論値の 6.3 %]。

元素分析：

計算値：C 61.36 H 8.50 N 17.89

実測値：C 61.54 H 8.68 N 17.68

g) 10-[4-(ベンジルオキシカルボニル)-1-メチル-2-オキゾ-3-アザブチル]-1, 4, 7-トリス(第三ブトキシカルボニルメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン (臭化ナトリウム錯体)

アセトニトリル 3.00 m l 中の、例 1 f) からの目的化合物 2.0 g (5.1. 0. 8 ミリモル) 及び炭酸ナトリウム 1.7. 91 (1.69 ミリモル) にプロム酢酸-第三ブチルエステル 3.3 g (1.69 ミリモル) を添加し、かつ 6.0 °C で 2.4 時間攪拌する。これを 0 °C にまで冷却し、塩から濾別し、かつ濾液を蒸発させて乾燥物にする。残分を、シリカゲルによりクロマトグラフィー処理する (展開剤：酢

酸エチルエステル／エタノール：15/1）。生成物を含有する画分を蒸発させ、かつ残分をジイソプロピルエーテルから再結晶させる。

収量：無色の結晶性粉末34.62g（理論値の81%）

融点：116～117℃

元素分析：

計算値：C54.54 H7.59 N8.37 Na2.74 Br9.56

実測値：C54.70 H7.65 N8.24 Na2.60 Br9.37

h) 10-(4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル)-1,4,7-トリス(第三ブトキシカルボニルメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン(臭化ナトリウム錯体)

例1gからの目的化合物30g(35.85ミリモル)をイソプロパノール500ml中に溶解させ、かつバラジウム触媒(10%Pd/C)3gを添加する。これを、室温で一晩水素化させる。これを、触媒から連別し、濾液を真空中で蒸発させて乾燥物にし、かつアセトンから再結晶させる。

収量：無色の結晶性粉末22.75g（理論値の85%）

融点：225℃(分解)

元素分析：

計算値：C49.86 H7.69 N9.38 Na3.07 Br10.71

実測値：C49.75 H7.81 N9.25 Na2.94

Br10.58

1) N, N, N', N', N", N"-ヘキサキス[2-(トリリシルアミノ)-エチル]-トリメシン酸トリアミドをベースとする24量体N-(5-DO⁺3A-イル-4-オキソ-3-アザヘキサノイル)-カスケードポリアミド^{*}

例1d) 中で記載したポリーベンジルオキシカルボニルアミン6.0g(1ミリモル)を冰酢酸中に溶解させ、かつ攪拌下に冰酢酸中の33%の臭化水素を添加する。3時間後に、ジエチルエーテルを用いて、開始した沈殿を完結させ、生じた24-アミン-ヒドロプロミドをエーテルで洗浄し、かつ真空中で乾燥させ

る。

前記の例1 h) 中で記載した酸35.84 g (48ミリモル) をDMF中に溶解させ、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール7.35 g (48ミリモル) 、TBU (peboc Limited, UK) 15.41 g (48ミリモル) 及びN-エチルジイソプロピルアミン49.3m1 (288ミリモル) を添加し、かつ室温で20分間攪拌する。前記の溶液に、引き続き、上記の24-アミンヒドロプロミド(1ミリモル)を添加し、かつ室温で4日間攪拌する。この溶液を真空中で濃縮し、残留する油状物を冰浴中で冷却し、トリフルオロ酢

酸を添加し、室温で一晩攪拌し、引き続きジエチルエーテルを用いて沈殿させる。沈殿物を真空中で乾燥させ、水の中に入れ、pH7に調節し、YM3 Amicon (登録商標) 一限外濾過膜により低分子量含量から精製し、滞留物を最終的に薄膜通過し、かつ凍結乾燥させる。

収量: 13.5 g (理論値の83%)

H₂O含量 (Karl-Fischer) : 6.2%

元素分析 (無水物質に対して) :

計算値: C 45.82 H 6.09 N 15.07 Na 10.79

実測値: C 45.56 H 6.15 N 14.80 Na 10.52

*) DO3A=1,4,7-トリス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカノ

k) N,N,N',N'',N''-ヘキサキス[2-(トリリシルアミノ)-エチル]-トリメシン酸トリアミドをベースとするN-(5-DO3A-イル-4-オキソ-3-アザヘキサノイル)-カスケードポリアミドの24量体Gd錯体

前記の例1 i) 中で記載した錯体形成酸8.13 g (0.5ミリモル) を水中で希塩酸でpH3に調節し、Cd₂O₃ 2.17 g (6ミリモル) を添加し、80°Cで30分間攪拌し、冷却後のpH7に調節し、かつ

YM3 AMICON (登録商標) 一限外濾過膜により脱塩する。滞留物を、最終的に薄膜

濾過し、かつ凍結乾燥させる。

収量：8.89 g（理論値の92.1%）

H₂O含量（Karl-Fischer）：9.6%

Gd測定（AAS）：19.6%

元素分析（無水物質に対して）：

計算値：C 40.26 H 5.35 N 13.24 Gd 21.62

実測値：C 39.98 H 5.51 N 13.42 Gd 21.37

例 2

a) 2-ブロムプロピオニル-β-アラニン-ベンジルエステル

塩化メチレン400m1中の、p-トルオールスルホン酸-β-アラニンベンジルエステル100g（285ミリモル）及びトリエチルアミン31.67g（313ミリモル）に、0℃で2-ブロムプロピオン酸クロリド53.65g（13ミリモル）を滴加する。温度が、5℃を上回らないようにする。添加の終了後に、0℃で1時間攪拌し、引き続き室温で2時間攪拌する。これに、氷水500m1を添加し、水相を10%の塩酸水溶液でpH2に調節する。有機相を分離し、5%の塩酸水溶液300m1、5%のソーダ水溶液300m1及び水400m1でそれぞれ1回洗浄す

る。有機相を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、真空中で蒸発させて乾燥物にする。残分を、ジイソプロピルエーテルから再結晶させる。

収量：白色の結晶性粉末71.36g（理論値の78%）

元素分析：

計算値：C 48.46 H 7.51 N 4.35 Br 24.80

実測値：C 48.29 H 7.65 N 4.25 Br 24.61

b) 1-[5-(ベンジルオキシカルボニル)-1-メチル-2-オキソ-3-アザベンチル]-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン

クロロホルム600m1中に溶解した1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン53.32g（310ミリモル）に、例2a）からの目的化合物50g（155.2ミリモル）を添加し、かつ室温で一晩攪拌する。これに、氷500m

Iを添加し、有機相を分離し、かつ該有機相を水400mlで更にそれぞれ2回洗浄する。有機相を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ真空中で蒸発させて乾燥物にする。残分を、シリカゲルによりクロマトグラフィー処理する（展開剤：クロロホルム／メタノール／25%のアンモニア水溶液：10/5/1）。

収量：若干黄色い粘性の油状物38.39 [使用した

2a)に対する理論値の61%]。

元素分析：

計算値：C 62.20 H 8.70 N 17.27

実測値：C 62.05 H 8.81 N 17.15

c) 10-[5-(ベンジルオキシカルボニル)-1-メチル-2-オキソ-3-アザベンチル]-1,4,7-トリス(第三ブトキシカルボニルメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン(奥化ナトリウム錯体)

アセトニトリル300ml中の、例2b)からの目的化合物20g(49.32ミリモル)及び炭酸ナトリウム17.28g(163ミリモル)に、プロム酢酸-第三ブチルエステル31.8g(163ミリモル)を添加し、かつ60℃で24時間攪拌する。これを、0℃にまで冷却し、塩から滤別し、かつ滤液を蒸発させて乾燥物にする。残分を、シリカゲルによりクロマトグラフィー処理する（展開剤：酢酸エチルエステル／エタノール=10/1）。生成物を含有する画分を蒸発させ、かつ残分をジイソプロピルエーテルから再結晶させる。

収量：無色の結晶性粉末31.89g(理論値の76%)

元素分析：

計算値：C 55.05 H 7.70 N 8.23 Na 2.69 Br 9.40

実測値：C 55.17 H 7.85 N 8.10 Na 2.51 Br 9.30

d) 10-[5-(カルボキシ)-1-メチル-2-オキソ-3-アザベンチル]-1,4,7-トリス(第三ブトキシカルボニルメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン(奥化ナトリウム錯体)

例2c)からの目的化合物30g(35.26ミリモル)をイソプロパノール

500ml中に溶解させ、かつパラジウム触媒(10%Pd/C)3gを添加する。これを、室温で一晩水素化させる。これを、触媒から滤別し、滤液を真空中で蒸発させて乾燥物にし、かつアセトンから再結晶させる。

収量：無色の結晶性粉末24.41g(理論値の91%)

元素分析：

計算値：C 50.52 H 7.82 N 9.21 Na 3.01 Br 10.52

実測値：C 50.41 H 7.95 N 9.10 Na 2.91 Br 10.37

e) N, N, N', N', N''-ヘキサキス[2-(トリリシルアミノ)-エチル]-トリメシン酸トリアミドをベースとする24量体N-(6-DO3A-イル-5-オキソ-4-アザヘプタノイル)-カスケードポリアミド

例1d) 中で記載したポリーベンジルオキシカルボニルアミン6.0g(1ミリモル)を冰酢酸中に溶解させ、かつ攪拌下に冰酢酸中の33%の臭化水素を添加する。3時間後に、ジエチルエーテルを用いて、開始した沈殿を完結させ、生じた24-アミンヒドロプロミドをエーテルで洗浄し、かつ真空中で乾燥させる。

前記の例2d) 中で記載した酸36.52g(48ミリモル)をDMF中に溶解させ、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール7.35g(48ミリモル)、TB TU(Peboc Limited, UK)15.41g(48ミリモル)及びN-エチルジイソプロピルアミン49.3ml(288ミリモル)を添加し、かつ室温で20分間攪拌する。前記の溶液に、引き続き上記の24-アミンヒドロプロミド(1ミリモル)を添加し、かつ室温で4日間攪拌する。この溶液を真空中で濃縮し、残留油状物を冰浴中で冷却し、トリフルオロ酢酸を添加し、室温で一晩攪拌し、引き続きジエチルエーテルを用いて沈殿させる。沈殿物を真空中で乾燥させ、水

の中に入れ、pH7に調節し、YM3 Amicon(登録商標)ー限外濾過膜により低分子量含量から精製し、滞留物を、最終的に薄膜濾過し、かつ凍結乾燥させる。

収量：14.4g(理論値の85%)

H₂O含量(Karl-Fischer)：8.7%

元素分析（無水物質に対して）：

計算値：C 46.82 H 5.98 N 14.79 Gd 10.59

実測値：C 47.04 H 6.23 N 14.96 Gd 10.26

f) N, N, N', N', N", N" -ヘキサキス [2-(トリリシルアミノ)-エチル]-トリメシン酸トリアミドをベースとするN-(6-DO3A-イグル-5-オキソ-4-アザヘプタノイル)-カスケードポリアミドの24量体Gd錯体

前記の例2e) 中で記載した錯体形成酸8.5 g (0.5ミリモル) を、水中で希塩酸でpH3に調節し、Gd₂O₃ 2.17 g (6ミリモル) を添加し、80°Cで30分間攪拌し、冷却後にpH7に調節し、かつYM3 ANICON (登録商標) - 複外濾過膜により脱塩する。滞留物を、最終的に薄膜濾過し、かつ凍結乾燥させる。

収量：8.50 g (理論値の88%)

H₂O含量 (Karl-Fischer) : 7.9%

Gd測定 (AAS) : 19.4%

元素分析（無水物質に対して）：

計算値：C 41.12 H 5.52 N 12.99 Gd 21.21

実測値：C 40.86 H 5.34 N 13.25 Gd 20.95

例 3

a) N, N' -ビス (ベンジルオキシカルボニル) -3-[カルボキシメトキシアセチル] -3-アザベンタン-1,5-ジアミン

例1a) 中で記載したビス (ベンジルオキシカルボニルアミノエチル) アミン37.14 g (100ミリモル) をDMF中に溶解させ、冰浴中で無水ジグリコール酸 (Janssen Chimica) 17.4 g (150ミリモル) 及びトリエチルアミン21ml (150ミリモル) を添加し、引き続き室温で一晩攪拌する。この溶液を真空中で蒸発させ、残分を酢酸エチル中に入れ、希塩酸を用いて振り出す。有機相を硫酸ナトリウムにより乾燥させ、乾燥剤の濾過後に、ヘキサンの添加によって結晶化させる。

収量：41.4 g（理論値の85%）

元素分析：

計算値：C 59.13 H 6.00 N 8.62

実測値：C 58.99 H 5.93 N 8.70

b) N, N, N', N', N'', N'' - テトラキス

{8-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-6-[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-エチル]-5-オキソ-3-オキサオクタノイル} 環状物

1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン（環状物；Fluka）345 mg (2ミリモル) を、トルオールとの共沸により脱水させる。トルオール中の環状物の冷却した溶液に、室温で、テトラヒドロフラン(THF)中のN, N' - ピス(ベンジルオキシカルボニル)-3-[カルボキシメトキシアセチル]-3-アザベンタン-1, 5-ジアミン [例3a)] 4.88 g (10ミリモル) の溶液並びに2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン (EEDQ; Fluka) 2.47 g (10ミリモル) を添加し、かつ一晩攪拌する。反応の終了後に、生成物を、ヘキサンの添加によって沈殿させ、溶剤から傾瀉除去し、THF/ヘキサン、引き続き THF/トルオールから更に1回沈殿させる。真空中での乾燥後に淡黄色の固体2.78 g (理論値の68%) が得られる。

元素分析：

計算値：C 60.93 H 6.29 N 10.93

実測値：C 60.68 H 6.40 N 10.97

c) N, N', N'', N''' - テトラキス {8-ベ

ンジルオキシカルボニルアミノ)-6-[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-エチル]-5-オキソ-3-オキサオクタノイル} 環状物とN'', N''' - ピス(リシリ) - リシン ("トリーリシン") とから縮合された3,2-アミンをベースとする完全に保護されたベンジルオキシカルボニル-3,2-ポリアミン

例3 b) 中で記載したオクターベンジルオキシカルボニルアミン2.05 g (

1ミリモル)を冰酢酸中に溶解させ、かつ攪拌下に冰酢酸中の33%臭化水素を添加する。90分後に、ジエチルエーテルを用いて、開始した沈殿を完結させ、生じたオクターアミンヒドロプロミドをエーテルで洗浄し、真空中で乾燥させ、更に精製せずに、更に下記の反応に使用する。

収量：1.6g (定量的)

例1c) 中で記載した保護された“トリーリシン”9.4g (10ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1.5g (10ミリモル) 及び2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート (TBTU; peboc Limited, UK) 3.2g (10ミリモル) をDMF中に溶解させ、かつ15分間攪拌する。前記の溶液に、引き続きN-エチルジイソブロ

ピルアミン5.16ml (30ミリモル) 及び上記のオクターアミンヒドロプロミド1.6g (1ミリモル) を添加し、かつ室温で一晩攪拌する。反応の終了後に、真空中で蒸発させ、かつ残分をジクロロメタン/メタノール (10:1) を用いてシリカゲルによりクロマトグラフィー処理する。

収量：6.0g (理論値の72%)

元素分析：

計算値: C63.32 H6.76 N10.74

実測値: C62.98 H6.91 N10.43

d) 前記の例3c) 中で記載した32量体アミンをベースとする32量体N-(5-DO3A-イル-4-オキソ-3-アザヘキサノイル) -カスケードポリアミド

例3c) 中で記載した32量体ベンジルオキシカルボニルアミン8.35g (1ミリモル) を冰酢酸中に溶解させ、かつ攪拌下に冰酢酸中の33%の臭化水素を添加する。3時間後に、ジエチルエーテルを用いて、開始した沈殿を完結させ、生じた32-アミンヒドロプロミドをエーテルで洗浄し、かつ真空中で乾燥させる。

例1h) 中で記載した酸47.8g (64ミリモル) をDMF中に溶解させ、

1-ヒドロキシベンゾトリ

アゾール9.8 g (6.4ミリモル)、TBTU (peboc Limited, UK) 20.5 g (6.4ミリモル) 及びN-エチルジイソプロピルアミン65.7 mLを添加し、かつ室温で20分間攪拌する。前記の溶液に、引き続き上記の32-アミンヒドロプロミド (1ミリモル) を添加し、かつ室温で4日間攪拌する。この溶液を真空中で濃縮し、残留油状物を冰浴中で冷却し、トリフルオロ酢酸を添加し、室温で一晩攪拌し、引き続きジエチルエーテルを用いて沈殿させる。沈殿物を真空中で乾燥させ、水の中に入れ、pH 7に調節し、YM3 Amicon (登録商標) -限外濾過膜により低分子量含量から精製し、滞留物を、最終的に薄膜濾過し、かつ凍結乾燥させる。

収量: 17.2 g (理論値の76.4%)

H₂O含量 (Karl-Fischer) : 7.6%

元素分析 (無水物質に対して) :

計算値: C 45.73 H 6.12 N 15.08 Na 10.61

実測値: C 45.89 H 6.30 N 14.84 Na 10.31

e) 例3c) 中で記載した32量体アミンをベースとするN-(5-DO3A-イル-4-オキソ-3-アザヘキサノイル)-カスケードポリアミドの32量体Gd錯体

前記の例3d) 中で記載した錯体形成酸10.4 g

(0.5ミリモル) を水中で希塩酸でpH 3に調節し、Gd₂O₃ 2.89 g (8ミリモル) を添加し、80°Cで30分間攪拌し、冷却後に、pH 7に調節し、かつYM3 Amicon (登録商標) -限外濾過膜により脱塩する。滞留物を、最終的に薄膜濾過し、かつ凍結乾燥させる。

収量: 12.1 g (理論値の91.1%)

H₂O含量 (Karl-Fischer) : 11.0%

Gd測定 (AAS) : 18.6%

元素分析 (無水物質に対して) :

計算値：C 40.26 H 5.39 N 13.28 G d 21.30

実測値：C 40.10 H 5.21 N 13.04 G d 21.03

同様の方法で、Y b₂(CO₃)₂を用いてイットリビウム錯体が得られる：

元素分析（無水物質に対して）：

計算値：C 39.42 H 5.28 N 13.00 Y b 22.94

実測値：C 39.29 H 5.40 N 12.81 Y b 22.65

以下の例4～14は、本発明の対象の説明に用いる：

例 4

a) 10-[4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル]-1,4,7,10-テ

トラアザシクロドデカン-1,4,7-三酢酸

例1 hからの目的化合物7.7 g (103.1ミリモル) をトリフルオロ酢酸5.00 ml中に溶解させ、かつ室温で3時間攪拌する。これを蒸発させて乾燥物にし、残分を水3.00 mlの中に入れ、かつこの溶液を、Reillex (登録商標) 4.25 PVPで充填したカラムに入れる。これを水で溶離する。生成物を含有する画分を合わせ、蒸発させて乾燥物にし、残分をメタノール／アセトンから再結晶させる。

収量：無色の吸湿性の固体4.4.04 g (理論値の84%)

含水量：6.5%

元素分析（無水物質について計算）：

計算値：C 47.99 H 6.99 N 14.73

実測値：C 47.83 H 7.12 N 14.55

b) 10-[4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル]-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-三酢酸のガドリニウム錯体

水4.00 ml中に溶解した例4 aからの目的化合物4.0 g (84.12ミリモル) に酸化ガドリニウム15.27 g (42.06ミリモル) を添加し、かつ3

時間で90℃に昇温させる。これを蒸発させて（真空）乾燥物にし、かつ残分を90%のエタノール水溶液から再結晶させる。結晶体を吸引濾過し、エタノール、次にアセトン及び最後にジエチルエーテルで1回洗浄し、かつ真空炉中で130℃で乾燥させる（24時間）。

収量：無色の結晶性粉末50.53g（理論値の93%）

含水量：2.5%

元素分析（無水物質について計算）：

計算値：C 36.24 H 4.80 N 11.12 Gd 24.97

実測値：C 36.35 H 4.95 N 10.98 Gd 24.80

例 5

10-[4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル]-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-三酢酸のジスプロシウム錯体

水200ml中に溶解した例4aからの目的化合物20g（42.06ミリモル）に酸化ジスプロシウム7.84g（21.03ミリモル）を添加し、3時間で90℃に昇温させる。蒸発させて（真空）乾燥物にし、かつ残分を、90%のエタノール水溶液から再結晶させる。結晶体を吸引濾過し、エタノール、次にア

セトン及び最後にジエチルエーテルで1回洗浄し、かつ真空炉中で130℃で乾燥させる（24時間）。

収量：無色の結晶性粉末24.98g（理論値の91%）

含水量：2.7%

元素分析（無水物質について計算）：

計算値：C 35.94 H 4.76 N 11.03 Dy 25.59

実測値：C 35.85 H 4.91 N 10.90 Dy 25.42

例 6

10-[4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル]-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-三酢酸のイッテルビウム錯体

水200ml中に溶解した例4aからの目的化合物20g(42.06ミリモル)に、酸化イッテルピウム8.29g(21.03ミリモル)を添加し、3日で90℃にまで昇温させる。これを蒸発させて(真空)乾燥物にし、かつ残分を、90%のエタノール水溶液から再結晶させる。結晶体を吸引濾過し、エタノール、次にアセトン及び最後にジエチルエーテルで1回洗浄し、かつ真空炉中で130℃で乾燥させる(24時間)。

収量：無色の結晶性粉末21.79g(理論値の78

%)

含水量：2.8%

元素分析(無水物質について計算)

計算値：C 35.35 H 4.68 N 10.85 Y b 26.81

実測値：C 35.25 H 4.79 N 10.68 Y b 26.61

例 7

a) N-(2-プロムブチリル)-グリシンベンジルエステル

塩化メチレン500ml中のp-トルオールスルホン酸グリシンベンジルエステル100g(296.4ミリモル)及びトリエチルアミン89.98g(889.2ミリモル)に、0℃でα-プロム酪酸クロリド65.96g(355.7ミリモル)を滴加する。この場合、温度を0℃～5℃の間に保持する。これに5%の塩酸水溶液1000mlを添加し、かつ有機相を分離する。有機相を、更に1回、5%の塩酸水溶液500mlで抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ真空中で蒸発させて乾燥物にする。残分を、ジイソプロピルエーテルから再結晶させる。

収量：無色の結晶性粉末75.43g(理論値の81%)

元素分析：

計算値：C 49.70 H 5.13 N 4.46 B r 25.43

実測値：C 49.51 H 5.27 N 4.31 B r 25.28

b) 10-[4-(ベンジルオキシカルボニル)-1-エチル-2-オキソ-

3-アザブチル] -1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7
-三酢酸トリー第三ブチルエステル

例4 aからの目的化合物50 g (159.14ミリモル)、1, 4, 7-トリス(第三ブトキシカルボニルメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン (=D03A-トリー第三ブチルエステル) 36.98 g (79.6ミリモル)、炭酸カリウム44 g (318.4ミリモル) 及びヨウ化カリウム1 g (60ミリモル) に、アセトニトリル500 mlを添加し、かつ還流下に12時間加熱する。これを、塩から濾別し、かつ濾液を蒸発させて乾燥物にする。残分をジクロロメタン800 ml中に溶解させ、かつ5%の炭酸ナトリウム水溶液それぞれ300 mlで2回抽出する。有機相を、硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ蒸発させる。シリカゲルによるクロマトグラフィー処理(展開剤:ジクロロメタン/メタノール=20:1)後に、無色のフォームとしての目的化合物19.11 g (理論値の32.1%) が得られる。

元素分析：

計算値: C62.63 H8.76 N9.36

実測値: C62.51 H8.91 N9.18

c) 10-(4-カルボキシ-1-エチル-2-オキソ-3-アザブチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-三酢酸トリー第三ブチルエステル

例7 bからの目的化合物19 g (25.40ミリモル) をイソプロパノール300 ml中に溶解させ、かつパラジウム触媒2 g (10% Pd/C) を添加する。これを、室温で一晩水素化させる。触媒を濾別し、かつ濾液を蒸発させて乾燥物にする。

収量: 粘液状油状物16.54 g (理論値の99%)

元素分析：

計算値: C58.43 H9.04 N10.65

実測値: C58.65 H9.27 N10.47

d) 10-(4-カルボキシ-1-エチル-2-オキソ-3-アザブチル)-

1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-三酢酸

例7cからの目的化合物16g(24.32ミリモル)をトリフルオロ酢酸100mL中に溶解させ、かつ室温で3時間攪拌する。これを蒸発させて乾燥物にし、残分を水50mL中に入れ、かつ溶液を、Reill

ex(登録商標)425PVPで充填したカラムに入れる。これを、水で溶離する。生成物を含有する画分を合わせ、かつ蒸発させて乾燥物にし、残分をメタノール/アセトンから再結晶させる。

収量:無色の吸湿性の固体10.10g(理論値の79%)

含水量:6.9%

e) 10-(4-カルボキシー-1-エチル-2-オキソ-3-アザブチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-三酢酸のガドリニウム錯体

水70mL中に溶解した例7dからの目的化合物9g(18.38ミリモル)を、酸化ガドリニウム3.33g(9.19ミリモル)を添加し、かつ3時間90℃にまで昇温させる。これを蒸発させて(真空)乾燥物にし、かつ残分を90%のエタノール水溶液から再結晶させる。結晶体を吸引濾過し、エタノール、次にアセトン及び最後にジエチルエーテルで1回洗浄し、かつ真空炉中で130℃で乾燥させる(24時間)。

収量:無色の結晶性粉末11.44g(理論値の94%)

含水量:2.8%

元素分析(無水物質について計算):

計算値:C37.32 H5.01 N10.88 Cd24.43

実測値:C37.15 H5.21 N10.65 Cd24.25

例 8

10-(4-カルボキシー-1-エチル-2-オキソ-3-アザブチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-三酢酸

水80mL中に溶解した例7dからの目的化合物10g(20.43ミリモル)

) に、酸化ジスプロシウム 3. 81 g (10. 21 ミリモル) を添加し、かつ 3 時間で 90 ℃にまで昇温させる。これを蒸発させて (真空) 乾燥物にし、かつ残分を 90 % のエタノール水溶液から再結晶させる。結晶体を吸引滤過し、エタノール、次にアセトン及び最後にジエチルエーテルで 1 回洗净し、かつ真空炉中で 130 ℃で乾燥させる (24 時間)。

収量：無色の结晶性粉末 12. 40 g (理論値の 91 %)

含水量：2. 7 %

元素分析 (無水物質について計算) :

計算値: C 37.01 H 4.97 N 10.79 D y 25.04

実測値: C 36.85 H 5.13 N 10.61 D y 24.87

例 9

a) N-[2-ブロム-2-フェニルアセチル] - グリシン酸 - 第三ブチルエステル

塩化メチレン 500 ml 中のグリシン - 第三ブチルエステル塩酸塩 50 g (29.6. 5 ミリモル) 及びトリエチルアミン 90 g (889. 5 ミリモル) に、0 ℃で、α-ブロム-2-フェニル酢酸クロリド 72. 69 g (311. 3 ミリモル) を滴加する。この場合、温度を 0 ℃～5 ℃に保持する。これに 5 % の塩酸水溶液 1000 ml を添加し、かつ有機相を分離する。有機相を、更に 1 回、5 % の塩酸水溶液 500 ml で抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ真空中で蒸発させて乾燥物にする。残分をジ-イソプロピルエーテル / n-ヘキサンから再結晶させる。

収量: 78. 8 g (理論値の 81 %)

元素分析 :

計算値: C 51.23 H 5.53 N 4.27 Br 24.35

実測値: C 51.15 H 5.66 N 4.11 Br 24.18

b) 1-[4-(第三ブキシカルボニル)-オキソ-1-フェニル-3-アザブチル] - 4, 7, 10-トリス (第三ブキシカルボニルメチル) - 1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン

例9aからの目的化合物50 g (159.14ミリモル)、1, 4, 7-トリス(第三ブキシカルボキシメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン(=D03A-トリー-第三ブチルエステル)53.12 g (114.3ミリモル)、炭酸カリウム63.16 g (457.0ミリモル)及びヨウ化カリウム1 g (6ミリモル)に、アセトニトリル500 mlを添加し、かつ還流下に12時間加熱する。これを塩から濾別し、かつ濾液を真空中で蒸発させて乾燥物にする。残分をジクロロメタン1000 ml中に溶解させ、かつ5%の炭酸ナトリウム水溶液それぞれ400 mlで2回抽出する。合わせた有機相を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ蒸発させる。シリカゲルによるクロマトグラフィー処理(展開剤:ジクロロメタン/メタノール=20:1)後に、無色のフォームとしての目的化合物27 g (理論値の31%)が得られる。

元素分析:

計算値: C 63.05 H 8.86 N 9.19

実測値: C 62.91 H 8.98 N 9.02

c) 1-(4-カルボキシー-2-オキソ-1-フェニル-3-アザブチル)-4, 7, 10-トリス(カルボキシメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン

例9bからの目的化合物26 g (34.12ミリモル)を、トリフルオロ酢酸300 ml中に溶解させ、かつ室温で3時間攪拌する。蒸発させて乾燥物にし、残分を水80 ml中に入れ、かつ溶液を、Reillex(登録商標)425 PVPで充填したカラムに入れる。これを、水で溶離する。生成物を含有する画分を合わせ、かつ蒸発させて乾燥物にし、残分をメタノール/アセトンから再結晶させる。

収量:無色の吸湿性の固体16.22 g (理論値の81%)

含水量: 8.4%

元素分析(無水物質について計算):

計算値: C 53.62 H 6.56 N 13.03

実測値: C 53.48 H 6.71 N 12.87

d) 1-(4-カルボキシ-2-オキソ-1-フェニル-3-アザブチル)-4,7,10-トリス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロデカンのガドリニウム錯体

水200ml中に溶解した例9cからの目的化合物1.5g(27.90ミリモル)を、酸化ガドリニウム5.06g(13.95ミリモル)を添加し、かつ3時間で90℃にまで昇温させる。これを蒸発させて(

真空)乾燥物にし、かつ残分を、90%のエタノール水溶液から再結晶させる。結晶体を吸引濾過し、エタノール、次にアセトン及び最後にジエチルエーテルで1回洗浄し、かつ真空炉中で130℃で乾燥させる(24時間)。

収量：無色の結晶性粉末1.8.27g(理論値の92%)

含水量：2.8%

元素分析(無水物質について計算)：

計算値：C 41.67 H 4.66 N 10.12 Gd 22.73

実測値：C 41.40 H 4.80 N 9.95 Gd 22.51

例 10

a) N-(2-プロムプロピオニル)- β -アラニン

塩化メチレン500ml中の β -アラニン4.0g(44.8.98ミリモル)及びトリエチルアミン9.0g(88.9.5ミリモル)に、0℃で α -プロム-プロピオン酸クロリド7.2.69g(31.1.3ミリモル)を滴加する。この場合、温度を0℃～5℃に保持する。これに5%の塩酸水溶液1000mlを添加し、かつ有機相を分離する。有機相を、更に1回、5%の塩酸水溶液500mlで抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ真空中で蒸発させて乾燥物にする

。残分を、アセトン/ジイソプロピルエーテルから再結晶させる。

収量：6.2.37g(理論値の62%)

元素分析：

計算値：C 32.16 H 4.50 N 6.25 Br 35.66

実測値：C 32.02 H 4.65 N 6.13 Br 35.74

b) 10-(5-カルボキシー-1-メチル-2-オキソ-3-アザベンチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-1, 4, 7-三酢酸

アセトニトリル300ml／水200ml中に溶解した例10aからの目的化合物6.0g(267.80ミリモル)に、1, 4, 7-トリス(カルボキシメチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン(=D03A)46.38g(133.9ミリモル)、炭酸カリウム129.54g(937.3ミリモル)及びヨウ化カリウム1g(6ミリモル)を添加する。これを、還流下に12時間加熱する。これを、真空中で蒸発させて乾燥物にし、残分をメタノール500ml中に入れ、次に塩から濾別する。濾液を蒸発させて乾燥物にし、残分を、水300ml中に入れ、かつ5Nの塩酸でpH1に調節する。引き続き、これをRe illex(登録商標)425PVPで充填したカラムにより精製する。これを、水で溶離する。生成物を含

有する画分を真空中で蒸発させて乾燥物にし、残分をメタノール／アセトンから再結晶させる。

収量：無色の固体19.19g(理論値の27%)

含水量：7.8%

元素分析(無水物質について計算)：

計算値：C49.07 H7.21 N14.31

実測値：C48.85 H7.31 N14.19

c) 10-(5-カルボキシー-1-メチル-2-オキソ-3-アザベンチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロデカン-1, 4, 7-三酢酸のガドリニウム錯体

水300ml中に溶解した例10bからの目的化合物1.8g(36.77ミリモル)に、酸化ガドリニウム6.66g(18.38ミリモル)を添加し、かつ3時間で90℃にまで昇温させる。これを蒸発させて(真空)乾燥物にし、かつ残分を90%のエタノール水溶液から再結晶させる。結晶体を吸引濾過し、エタノール、次にアセトン及び最終的にジエチルエーテルで1回洗浄し、かつ真空炉中で130℃で乾燥させる(24時間)。

収量：無色の結晶性粉末 21.6 g (理論値の 89%)

含水量：2.5%

元素分析（無水物質について計算）：

計算値：C 37.32 H 5.01 N 10.88 G d 24.43

実測値：C 37.15 H 5.21 N 10.67 G d 24.25

例 11

a) N-(2-ブロムプロピオニル)-11-アミノウンデカン酸

塩化メチレン 600 ml 中の 11-アミノウンデカン酸 30 g (149 ミリモル) 及びトリエチルアミン 45.24 g (447.1 ミリモル) に、0°C で α-ブロム-2-プロピオン酸クロリド 30.65 g (178.8 ミリモル) を滴加する。この場合、温度を 0°C ~ 5°C の間に保持する。これに、5% の塩酸水溶液 80 ml を添加し、かつ有機相を分離する。有機相を、更に 1 回、5% の塩酸水溶液 300 ml で抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ真空中で蒸発させて乾燥物にする。残分を、アセトン/ジイソプロピルエーテルから再結晶させる。

収量：25.55 g (理論値の 51%)

元素分析：

計算値：C 50.01 H 7.79 N 4.17 Br 23.76

実測値：C 49.82 H 7.95 N 4.03 Br 23.59

b) 10-(13-カルボキシー-1-メチル-2-

オキソ-3-アザトリデシル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-三酢酸

アセトニトリル 250 ml / 水 150 ml 中に溶解した例 11 a からの目的化合物 25 g (74.35 ミリモル) に 1,4,7-トリスカルボキシメチル-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン (=D03A) 12.88 g (37.18 ミリモル)、炭酸カリウム 35.97 g (260.3 ミリモル) 及びヨウ化カリウム 1 g (6 ミリモル) を添加する。これを、還流下に 12 時間加熱する

。これを真空中で蒸発させて乾燥物にし、残分をメタノール300ml中に入れ、次に塩から濾別する。この濾液を蒸発させて乾燥物にし、残分を水300ml中に入れ、5Nの塩酸でpH1に調節する。引き続き、これをReillex（登録商標）425PVPで充填したカラムにより精製する。これを、水で溶離する。生成物を含有する画分を真空中で蒸発させて乾燥物にし、かつ残分をメタノール／アセトンから再結晶させる。

収量：無色の固体6.63g（理論値の27%）

含水量：8.9%

元素分析（乾燥物質について計算）：

計算値：C 55.89 H 8.54 N 11.64

実測値：C 55.71 H 8.70 N 11.57

c) 10-(13-カルボキシー-1-メチル-2-オキソ-3-アザトリデシル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-三酢酸のガドリニウム錯体

水80ml中に溶解した例11bからの目的化合物6（9.97ミリモル）に、酸化ガドリニウム1.81g（10.21ミリモル）を添加し、かつ3時間で90℃にまで昇温させる。これを蒸発させて（真空）乾燥物にし、かつ残分を、90%の2-ブロバノール水溶液から再結晶させる。結晶体を吸引濾過し、エタノール、次にアセトン及び最終的にジエチルエーテルで1回洗浄し、かつ真空炉中で130℃で乾燥させる（24時間）。

収量：無色の結晶性粉末6.75g（理論値の87%）

含水量：2.9%

元素分析（無水物質について計算）：

計算値：C 44.49 H 6.40 N 9.26 Cd 20.80

実測値：C 44.28 H 6.55 N 9.11 Cd 20.63

例 12

a) N-(2-プロムプロピオニル)-アラニン

塩化メチレン 600 ml 中のアラニン 30 g (336.7 ミリモル) 及びトリエチルアミン 102.2 g (1010.2 ミリモル) に、0°Cで α -ブロムープロピオン酸クロリド 69.26 g (404 ミリモル) を滴加する。この場合、温度を 0°C ~ 5°C の間に保持する。これに、5% の塩酸水溶液 1000 ml を添加し、かつ有機相を分離する。有機相を、更に 1 回、5% の塩酸水溶液 400 ml で抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ真空中で蒸発させて乾燥物にする。残分を、アセトン / ジイソプロピルエーテルから再結晶させる。

収量：52.05 g (理論値の 69%)

元素分析 (無視物質について計算) :

計算値: C 32.16 H 4.50 N 6.25 Br 35.66

実測値: C 32.33 H 4.70 N 6.13 Br 35.41

b) 10-(4-カルボキシー-1-メチル-2-オキソ-3-アザベンチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-三酢酸

アセトニトリル 300 ml / 水 200 ml 中に溶解した例 12a からの目的化合物 50 g (223.2 ミリモル) に、1,4,7-トリスカルボキシメチル-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン (=D03A) 38.65 g (11.6 ミリモル)、炭酸

カリウム 108 g (781.2 ミリモル) 及びヨウ化カリウム 1 g (6 ミリモル) を添加する。これを、還流下に 1.2 時間攪拌する。これを、真空中で蒸発させて乾燥物にし、残分をメタノール 500 ml 中に入れ、次に塩から濾別する。滤液を蒸発させて乾燥物にし、残分を水 300 ml 中に入れ、かつ 5 N の塩酸で pH 1 に調節する。引き続き、Reillex (登録商標) 425 PVP で充填したカラムにより精製する。これを、水で溶離する。生成物を含有する画分を真空中で蒸発させて乾燥物にし、かつ残分をメタノール / アセトンから再結晶させる。

収量: 無色の固体 17.72 g (理論値の 30%)

含水量: 7.5%

元素分析 (無水物質について計算) :

計算値: C 49.07 H 7.21 N 14.31

実測値：C 49.23 H 7.38 N 14.15

c) 10-(4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザベンチル)-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7-三酢酸のガドリニウム酢酸

水 150ml 中に溶解した例 12 b からの目的化合物 15g (30.64ミリモル) に、酸化ガドリニウム 5.55g (15.32ミリモル) を添加し、かつ

3 時間で 90℃ にまで昇温させる。これを蒸発させて (真空) 乾燥物にし、かつ残分を 90% のエタノール水溶液から再結晶させる。結晶体を吸引濾過し、エタノール、次にアセトン及び最終的にジエチルエーテルで 1 回洗浄し、かつ真空炉中で 130℃ で乾燥させる (24 時間)。

収量：無色の結晶性粉末 18.22g (理論値の 90%)

含水量：2.6%

元素分析 (無水物質について計算) :

計算値：C 37.32 H 5.01 N 10.88 Gd 24.43

実測値：C 37.13 H 5.20 N 10.61 Gd 24.41

例 13

a) N-(2-プロムプロピオニル)-バリン

塩化メチレン 600ml 中のバリン 40g (341.4ミリモル) 及びトリエチルアミン 103.7g (1024ミリモル) に、0℃ で α-プロムプロピオン酸クロリド 70.2g (409.7ミリモル) を添加する。この場合、温度を 0℃ ~ 5℃ の間に保持する。これに、5% の塩酸水溶液 1000ml を添加し、かつ有機相を分離する。有機相を、更に 1 回、5% の塩酸水溶液 500ml で抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ真空中で蒸発させて乾燥物にする

。残分を、アセトン/ジイソプロピルエーテルから再結晶させる。

収量：59.39g (理論値の 69%)

元素分析 (無水物質について計算) :

計算値：C 38.11 H 5.60 N 5.56 Br 31.69

実測値：C 38.01 H 5.75 N 5.41 Br 31.48

b) 10-(4-カルボキシ-1,5-ジメチル-2-オキソ-3-アザヘキシル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドекан-1,4,7-三酢酸

アセトニトリル 200 ml / 水 200 ml 中に溶解した例 13 a からの目的化合物 55 g (218.2 ミリモル) に、1,4,7-トリスカルボキシメチル-1,4,7,10-テトラアザシクロドекан (=D03A) 37.8 g (109.7 ミリモル)、炭酸カリウム 106.13 g (767.9 ミリモル) 及びヨウ化カリウム 1 g (6 ミリモル) を添加する。これを、還流下に 12 時間加熱する。これを、真空中で蒸発させて乾燥物にし、残分をメタノール 500 ml 中に入れ、次に塩から濾別する。濾液を蒸発させて乾燥物にし、残分を水 300 ml 中に入れ、かつ 5 N の塩酸で pH 1 に調節する。引き続き、Reillex (登録商標) 425 PVP で充填したカラムにより精製する。こ

れを、水で溶離する。生成物を含有する画分を真空中で蒸発させて乾燥物にし、かつ残分をメタノール / アセトンから再結晶させる。

収量：無色の固体 17.57 g (理論値の 29 %)

含水量：6.3 %

元素分析 (無水物質について計算) :

計算値：C 51.05 H 7.59 N 13.53

実測値：C 51.18 H 7.70 N 13.39

c) 10-(4-カルボキシ-1,5-ジメチル-2-オキソ-3-アザヘキシル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドекан-1,4,7-三酢酸のガドリニウム錯体

水 150 ml 中に溶解した例 13 b からの目的化合物 15 g (28.98 ミリモル) に、酸化ガドリニウム 5.25 g (14.49 ミリモル) を添加し、かつ 3 時間にまで昇温させる。これを蒸発させて (真空) 乾燥物にし、かつ残分を 90 % のエタノール水溶液から再結晶させる。結晶体を吸引濾過し、エタノール、次にアセトン及び最終的にジエチルエーテルで 1 回洗浄し、かつ真空炉中で 130 °C で乾燥させる (24 時間)。

収量：無色の結晶性粉末 18.57 g (理論値の 9.3 %)

含水量：2.5 %

元素分析（無水物質について計算）：

計算値：C 39.33 H 5.40 N 10.42 Gd 23.41

実測値：C 39.17 H 5.55 N 10.31 Gd 23.27

例 14

a) N-(2-ブロムアセチル)-グリシン-第三ブチルエステル

塩化メチレン 500 ml 中のグリシン-第三ブチルエステル塩酸塩 50 g (29.6.5 ミリモル) 及びトリエチルアミン 90 g (88.9.5 ミリモル) に、0 ℃で α-ブロム-酢酸プロミド 77.8 g (38.5.5 ミリモル) を滴加する。この場合、温度を 0 ℃～5 ℃に保持する。これに、5 % の塩酸水溶液 1000 ml を添加し、かつ有機相を分離する。有機相を、更に 1 回、5 % の塩酸水溶液 500 ml で抽出し、硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ真空中で蒸発させて乾燥物にする。残分を、ジイソプロピレンエーテル/n-ヘキサンから再結晶させる。

収量：30.5 g (理論値の 6.1 %)

元素分析：

計算値：C 38.11 H 5.60 N 5.56 Br 31.69

実測値：C 38.92 H 5.76 N 5.38 Br 31.42

b) 10-[4-(第三ブトキシカルボニル)-2-オキソ-3-アザブチル]-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-三酢酸-トリ-第三ブチルエステル

例 14 a からの目的化合物 20.35 g (80.70 ミリモル)、1,4,7-トリス(第三ブトキシカルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン (=D03A-トリ-第三ブチル) エステル) 25 g (53.8 ミリモル)、炭酸カリウム 29.74 g (215.8 ミリモル) 及びヨウ化カリウム 1 g (6 ミリモル) に、アセトニトリル 200 ml を添加し、かつ還流下に

12時間加熱する。これを、塩から濾別し、かつ濾液を真空中で蒸発させて乾燥物にする。残分を、ジクロロメタン200ml中に溶解させ、かつ5%の炭酸ナトリウム水溶液200mlで2回抽出する。有機相を硫酸マグネシウムにより乾燥させ、かつ蒸発させる。シリカゲルによるクロマトグラフィー（展開剤：ジクロロメタン／メタノール=20:1）後に、無色のフォームとしての目的化合物25.09g（理論値の68%）が得られる。

元素分析：

計算値：C59.54 H9.26 N10.21

実測値：C59.35 H9.42 N10.03

c) 10-[4-カルボキシー-2-オキソ-3-アザブチル]-1,4,7,

10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-三酢酸

例14bからの目的化合物25g（36.45ミリモル）をトリフルオロ酢酸300ml中に溶解させ、かつ室温で3時間攪拌する。これを、蒸発させて乾燥物にし、残分を水80ml中に入れ、かつ溶液を、Reillex（登録商標）425PVPで充填したカラムにより精製する。これを、水で溶離する。生成物を含有する画分を合わせ、かつ蒸発させて乾燥物にし、残分をメタノール／アセトンから再結晶させる。

収量：無色の吸湿性の固体15.24g（理論値の84%）

含水量：7.3%

元素分析（無水物質について計算）：

計算値：C46.85 H6.77 N15.18

実測値：C46.61 H6.95 N15.02

d) 10-[4-カルボキシー-2-オキソ-3-アザブチル]-1,4,7,

10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-三酢酸のガドリニウム錯体

水200ml中に溶解した例14cからの目的化合

物15g（32.50ミリモル）に、酸化ガドリニウム5.86g（16.25ミリモル）を添加し、かつ3時間で90℃にまで昇温させる。これを、蒸発させ

て（真空）乾燥物にし、かつ残分を90%のエタノール水溶液から再結晶させる。結晶体を吸引濾過し、エタノール、次にアセトン及び最終的にジエチルエーテルで1回洗浄し、かつ真空炉中で130°Cで乾燥させる（24時間）。

収量：無色の結晶性粉末18.92g（理論値の92%）

含水量：2.7%

元素分析（無水物質について計算）

計算値：C 35.11 H 4.58 N 11.37 Gd 25.54

実測値：C 34.92 H 4.71 N 11.14 Gd 25.33

以下の実施例は、本発明による大環状金属錯体カルボン酸の使用の説明に用いる：

例 15

N, N, N', N', N", N" —ヘキサキス[2-(トリリシルアミノ)-エチル]-トリメシン酸トリアミドをベースとするN-(5-D03A-イル-4-オキソ-3-アザヘキサノイル)カスケードポリアミドの24量体Gd錯体

例1d中で記載したN, N, N', N', N", N" —ヘキサキス[2-(トリリシルアミノ)-エチル]-トリメシン酸トリアミドをベースとする完全に保護されたベンジルオキシカルボニル-24量体ポリアミン4.2g(0.7ミリモル)を冰酢酸中に溶解させ、かつ攪拌下に冰酢酸中の33%の臭化水素を添加する。3時間後に、ジエチルエーテルを用いて、開始した沈殿を完結させ、生じた24量体アミノヒドロプロミドをエーテルで洗浄し、真空中で乾燥させ(3.3g、定量的)、かつ更に精製せずに以下の反応に使用する。例4b中で記載した10-[4-カルボキシー-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル]-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-三酢酸のGd錯体3.174g(50.4ミリモル、3倍の過剰量)を、熱時にホルムアミド250ml中に溶解させる。室温への冷却後に、これに2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン(EDQ、Fluka)13.69g(55.4ミリモル)、上記のテトラコサヒドロプロミド3.3g(0.7ミリモル)及びトリエチルアミン1.70g(16.8ミリモル)を添加し、かつ室温で一

撹拌する。この溶液に、引き続きアセトンを添加し、沈殿物を吸引濾過し、乾燥させ、水の中に入れ、不溶性分を濾別し、かつ濾液をAmicon（登録商標）YM3 限外濾過膜（カットオフ3000Da）により脱塩す

るかもしくは低分子量含量から精製する。引き続き、滞留物を凍結乾燥させる。

収量：10.46g（理論値の78%）

H₂O含量（Karl-Fischer）：9%

Gd測定（AAS）：18.8%

元素分析（無水物質について計算）：

計算値：C40.26 H5.35 N13.24 Gd21.62

実測値：C40.07 H5.32 N13.14 Gd21.43

MALDI-MS (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry)：例えばF. Hillenkamp, M. Karas, R. Beavis, B. T. Chait, Anal. Chem. 63, 1193A (1991年) は、m/z=約17.470 (24量体)、約16.960 (23量体) 及び約16.480 (22量体)での信号を示し、これにより、以下の分布：m/z=約17.450 (24量体)、約16.830 (23量体)、約16.230 (22量体)、約15.680 (21量体)、約15.070 (20量体) 及び14.450 (19量体)での信号を示す例1kにより得られた生成物よりも少ない副生成物分布である。

例 16

N, N, N', N', N'', N''-ヘキサキス[2-(トリリシルアミノ)-エチル]-トリメシン酸トリ

アミドをベースとするN-(6-DO3A-イル-5-オキソ-4-アザヘプタノイル)-カスクードポリアミドの24量体Gd錯体

例1d中で記載したN, N, N', N', N'', N''-ヘキサキス[2-(トリリシルアミノ)-エチル]-トリメシン酸トリアミドをベースとする完全に保護されたベンジルオキシカルボニル-24量体ポリアミン4.2g(0.7ミリモル)を冰酢酸中に溶解させ、かつ撹拌下に、冰酢酸中の33%の臭化水素を添

加する。3時間後に、ジエチルエーテルを用いて、開始した沈殿を完結させ、生じた24量体アミンヒドロプロミドをエーテルで洗浄し、真空中で乾燥させ（3.3g、定量的）、かつ更に精製せずに以下の反応に使用する。

例10c中で記載した10-(5-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザペンチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-三酢酸のGd錯体32.45g（50.4ミリモル、3倍の過剰量）を、熱時にホルムアミド250ml中に溶解させる。室温への冷却後に、これに2-エトキシー-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン（EDQ、Fluka）13.69g（55.4ミリモル）、上記のテトラコサヒドロプロミド3.3g（0.7ミリモル）及びトリエチルアミン1.7

0g（16.8ミリモル）を添加し、かつ室温で一晩攪拌する。この溶液に、引き続きアセトンを添加し、沈殿物を吸引濾過し、乾燥させ、水の中に入れ、不溶性分を濾別し、かつ濾液をAmicon（登録商標）YM3限外濾過膜（カットオフ3000Da）により脱塩するかもしくは低分子量含量から精製する。引き続き、滞留物を凍結乾燥させる。

収量：10.53g（理論値の77%）

H₂O含量（Karl-Fischer）：9%

Gd測定（AAS）：18.5%

元素分析（無水物質について計算）：

計算値：C41.12 H5.52 N12.99 Gd21.21

実測値：C40.95 H5.62 N12.78 Gd21.01

MALDI-MSは、m/z=約17.790（24量体）、約17.180（23量体）及び16.540（22量体）での信号を示している。

例 17

例3c中で記載した32量体アミンをベースとするN-(5-DO3A-イル-4-オキソ-3-アザヘキサノイル)カスケードポリアミドの32量体ジスプロシウム錯体

例3c中で記載した32量体ベンジルオキシカルボニルアミン8.35g（

1ミリモル)を冰酢酸中に

溶解させ、かつ攪拌下に冰酢酸中の33%の臭化水素を添加する。3時間後に、ジエチルエーテルを用いて、開始した沈殿を完結させ、生じた32-アミンヒドロプロミドをエーテルで洗浄し、真空中で乾燥させ(定量的収量)、かつ更に精製せずに以下の反応に使用する。

例5中で記載した10-(4-カルボキシ-1-メチル-2-オキソ-3-アザブチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカン-1,4,7-三酢酸のDy錯体60.96g(96ミリモル、3倍の過剰量)を、熱時にホルムアミド500ml中に溶解させる。室温への冷却後に、これに2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン(EDQ、Fluka)26.1g(105.6ミリモル)、上記のドトリアコンターヒドロプロミド1ミリモル及びトリエチルアミン3.24g(32ミリモル)を添加し、かつ室温で一晩攪拌する。この溶液に、引き続きアセトンを添加し、沈殿物を吸引濾過し、乾燥させ、水の中に入れ、不溶性分を識別し、かつ濾液をAmicon(登録商標)YM3限外濾過膜(カットオフ3000Da)により脱塩するかもしくは低分子量含量から精製する。引き続き、滞留物を凍結乾燥させる。

収量: 19.0g(理論値の75%)

H₂O含量(Karl-Fischer): 6%

Dy測定(AAS): 19.7%

元素分析(無水物質について計算):

計算値: C39.98 H5.35 N13.19 Dy21.85

実測値: C39.83 H5.26 N13.28 Dy21.51

MALDI-MSは、m/z=約23.800(32量体)、約23.200(31量体)及び22.600(30量体)での信号を示している。

細胞外造影剤を用いる生体内での比較例

例1k)中で記載した化合物の血液プール剤としての適性は、以下の試験で判明する。

試験動物として、5匹の体重300～350gのオスの(Schering-SPF-)ラットを使用する。試験の前に、腹部を切開し、腸を移動させ、次に奥の腹膜を貫通して外科用の針を用いて両側の腎臓血管(動脈+静脈)を結紮させる。引き続き腹腔を再度縫合する。この後、それぞれの動物に、以下の造影剤溶液0.3ml(それぞれ50ミリモル/1)を静脈投与する:以下化合物1と呼称する例1k)からの化合物それぞれ1部と、以下化合物2と呼称する、欧州特許第448191号明細書中の規定と同様にして製造した10-(1-ヒドロキシメチル-2,3-ジヒドロキシプロピル)-1,4,7-トリス(カルボキシメチル)-1,4,7,10-テトラアザシクロドデカンのジスプロシウム錯体とかなる混合物。総頸動脈中のカ

テーテルを介して、血液試料を以下の時点:注射後15秒、30秒、45秒、60秒、90秒、3分、5分、10分、15分で採取する。取得した血液試料中は、それぞれ並行して、ガドリニウム(Gd)及びジスプロシウム(Dy)の濃度を、原子発光分析(ICP-AES)を用いて測定する。注入した造影剤化合物1(Gd)及び化合物2(Dy、比較物質)の血清中の残留量は、同じ動物中の異なる標識付けによって比較することができる。腎臓による排出が不可能であるので、血液濃厚液の廃棄物は、血清中の分布及び間質組織中への拡散にのみ戻ることができる。

結果:間質中への化合物1の拡散は、細胞外造影剤の化合物2と比較して明らかに遅くなっている(図1を見よ)。

細胞外造影剤(化合物2)は、注射後3～5分後には早くも並行に達しているような程度に迅速に肉体の間質腔中に拡散している(一定の血清濃度によって示される)。これとは異なり、カスケードポリマー(化合物1)の場合には、常により高い血液濃度だけが測定されるのではなく(一定の分布の容積に関する)、15分間の全検査期間にわたっても、なお平衡が達成されていない(間質組織中の極めて緩徐に進行する拡散のみに関する)。これは、化合物1が、血液プール造影剤として働いているということである。

モルモットのリンパ節投与の例

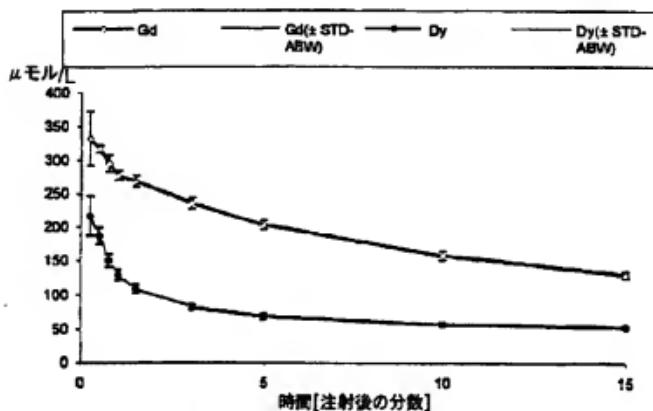
例1kで記載した本発明による化合物を、皮下投与（体重1kg当たりガドリニウム10μモル、後ろ足s.c.）の30分から24時間後に、刺激したモルモット（完全なフロントアジュバント；それぞれ0.1ml、筋内、左右の大腿及び下腿；試験物質の投与の2週間前）に、そのリンパ節投与に関して、3つの連続したリンパ節測定点（膝窩、鼠径部、腸骨窩）で検査した。この場合、以下に一覧にした結果（ICP-AESを用いるガドリニウム濃度の測定）が得られた：

リンパ節除去の時間	3箇所並んだリンパ節部位のガドリニウム濃度 [μモル/l] [用量%/組織g]			
	膝窩	鼠径部	腸骨窩	比
注射後30分	921 μモル/l 20.1%	387 μモル/l 8.5%	215 μモル/l 4.7%	10:4.2:2.3
注射後90分	659 μモル/l 14.4%	120 μモル/l 2.6%	68 μモル/l 1.5%	10:1.8:1.0
注射後4時間	176 μモル/l 3.9%	79 μモル/l 1.7%	47 μモル/l 1.0%	10:4.5:2.7
注射後24時間	62 μモル/l 1.4%	13 μモル/l 0.3%	28 μモル/l 0.6%	10:2.1:4.5

【図1】

第1図

結紮した腎臓臍管を有するラットにおけるGd（化合物1）及びDy（化合物2）の濃度



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		SEARCHED AND ASSESSED ON	HEM Date Application No PCT/EP 97/06593
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D257/02 A61K49/00			
According to International Patent Classification (IPC) or to its national classification and EPO's internal classification			
B. FIELDS SEARCHED Main document examined (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D A61K			
Documentation searched other than main documentation to the extent that such documents are included in the fields searched			
Selected data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)			
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category ¹	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant passage	Relevant to claim No.	
A	EP 0 430 863 A (SCHERING AG.) 5 June 1991 cited in the application see claims	1-8	
P, Y	DE 195 49 286 A (SCHERING AG.) 26 June 1997 see claims	1-8	
P, Y	DE 195 25 924 A (SCHERING AG.) 9 January 1997 see claims	1-8	
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C <input checked="" type="checkbox"/> Prior art family numbers are listed in annex			
* Special categories of cited documents: *A* Document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *B* earlier document but published on or after the international filing date *C* document which may prove useful as priority claimed or as evidence of ownership or other special reason (as specified) *D* Document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *E* document containing patent-like information filed later than the priority date claimed *F* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *G* document of particular relevance to the claimed invention cannot be correlated with or cannot be correlated in another inventive step when the document is taken alone *H* document of particular relevance to the claimed invention cannot be correlated with or cannot be correlated in another inventive step when the document is taken together with one or more other such documents which contain or which are essential to understanding the invention *I* document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report		
14 April 1998	22/04/1998		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 8040 (Postfach 80) D-8030 Münster Tel. (+49 89) 542-7040, Telex 851 855 EPAT DE Fax: (+49 89) 542-7016	Authorized officer Chevalley, J		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/EP 97/06593

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members	Publication date
EP 430863 A	05-06-91	DE 3938992 A AT 122698 T AU 684453 B AU 6885990 A CA 2030472 A DE 59009093 D ES 2073006 T FI 905744 A IE 69317 B IL 96434 A JP 3246234 A NO 178032 B PT 95944 A US 5650132 A US 5364614 A	23-05-91 15-06-95 18-12-97 30-05-91 22-05-91 22-06-95 01-08-95 22-05-91 04-09-96 24-01-95 01-11-91 02-10-95 13-09-91 22-07-97 15-11-94
DE 19549286 A	26-06-97	AU 1032997 A WO 9723245 A	17-07-97 03-07-97
DE 19525924 A	09-01-97	AU 6388696 A WO 9702051 A	05-02-97 23-01-97

フロントページの続き

(8) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L
U, MC, NL, PT, SE), AL, AM, AU, A
Z, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU
, CZ, EE, GE, GH, HU, IL, IS, JP,
KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, L
S, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX
, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, U
Z, VN, YU, ZW